

**Beiträge zur Chemie heterocyclischer α -Carbinolamine
vom 4-Azatwistan (4-Azatricyclo [4.4.0.0^{3,8}] decan)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität
zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von
Hans Michael Utz
aus Bühl

1979

**Beiträge zur Chemie heterocyclischer α -Carbinolamine
vom 4-Azatwistan (4-Azatricyclo [4.4.0.0^{3,8}] decan)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität
zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von
Hans Michael Utz
aus Bühl

1979

Dekan: Professor Dr.G.Wegner
Leiter der Arbeit: Professor Dr.W.Schneider
Referent: Professor Dr.W.Schneider
Korreferent: Priv.Doiz.Dr.W.Hänsel

Tag der Bekanntgabe des Prüfungsergebnisses:

13. Dez. 1979



Die vorliegende Arbeit wurde am
Pharmazeutischen Institut der
Albert-Ludwigs-Universität
zu Freiburg i.Br. ausgeführt.

Meinem verehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr.Woldemar Schneider
danke ich für die Aufnahme in seinen
Arbeitskreis und für die stets groß-
zügige hilfe bei der Durchführung der
vorliegenden Arbeit.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545307_0002

Herrn Dr.R.Furstoss (Universität Aix-Marseille, Frankreich) danke ich für sein Interesse und seine Hilfsbereitschaft.

Meinen herzlichen Dank sage ich allen Freunden und Kollegen, die zu dieser Arbeit durch Ratschläge und Diskussionen beigetragen haben.

Ferner gilt mein Dank Fräulein I.Kohlmeyer für die Durchführung der Fotoarbeiten sowie Fräulein H.Runge für ihre Bemühungen bei der Niederschrift des Manuskripts dieser Arbeit.

Den Herren V.Brecht und H.Pfeiffer gilt besonderer Dank für die sorgfältige Ausführung der Spektren und Elementaranalysen.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1.	Einleitung	1
1.1.	Allgemeine Betrachtungen	1
1.2.	Twistangerüstsynthesen	6
1.3.	Monoheterotwistane	11
1.3.1.	1-Azatwistane	12
1.3.2.	2-Azatwistane	14
1.3.3.	4-Azatwistane	15
1.4.	Polyheterotwistane	16
1.5.	α -Carbinolamin-Problematik	17
1.5.1.	Synthesemöglichkeiten von α -Carbinolaminen ...	20
2.	Problemstellung	22
3.	Allgemeiner Teil	25
3.1.	Die α -Carbinolamine B und F	25
3.1.1.	Darstellung der Lactame	25
3.1.1.1.	Darstellung von 4-Methyl-4-azatricyclo- [4.4.0.0 ^{3,8}]decanon-(5) (<u>3</u>)	25
3.1.1.2.	Darstellung 6-substituierter 4-Azatwistanone- (5)	35
3.1.1.2.1.	Darstellung von 4,6-Dimethyl-4-azatricyclo- [4.4.0.0 ^{3,8}]decanon-(5) (<u>2</u>)	36
3.1.1.2.2.	Darstellung von 4-Methyl-6-phenyl-4-azatri- cyclo[4.4.0.0 ^{3,8}]decanon-(5) (<u>12</u>)	42
3.1.1.3.	Darstellung von 4-Phenyl-4-azatricyclo- [4.4.0.0 ^{3,8}]decanon-(5) (<u>15</u>)	48
3.1.1.3.1.	Darstellung von 5-Phenylimino-bicyclo[2.2.2]- octan-endo-2-carbonsäuremethylester (<u>13</u>)	49
3.1.1.3.2.	Katalytische Hydrierung des Imins <u>13</u>	50
3.1.1.3.3.	Cyclisierung von <u>14</u> zum Lactam <u>15</u>	51
3.1.1.4.	Zusammenfassung der Abschnitte 3.1.1.1. bis 3.1.1.3.	54
3.1.2.	Umsetzungen der Lactame <u>3</u> , <u>12</u> und <u>15</u> mit lithiumorganischen Reagenzien	58
3.1.2.1.	Umsetzung des Lactams <u>3</u> mit Methyllithium	60
3.1.2.2.	Umsetzung des Lactams <u>3</u> mit Phenyllithium	64

	Seite
3.1.2.3. Umsetzung des Lactams <u>3</u> mit Benzylolithium ...	67
3.1.2.4. Umsetzung des Lactams <u>3</u> mit 2-Pyridyllithium	74
3.1.2.5. Diskussion der Ergebnisse aus den Abschnitten 3.1.2.1. bis 3.1.2.4. unter Berücksichtigung des Problems der Amin-Carbonyl- Wechselwir- kungen; eine Betrachtung bezüglich der Amino- ketone <u>16B</u> , <u>17B</u> , <u>20B</u> und <u>23B</u>	76
3.1.2.6. Umsetzung des Lactams <u>12</u> mit Phenyllithium ..	80
3.1.2.7. Reaktionen von N-Phenyllactamen mit lithium- organischen Reagenzien	83
3.1.2.7.1. Allgemeine Betrachtungen	83
3.1.2.7.2. Umsetzung des Lactams <u>15</u> mit Phenyllithium ..	86
3.1.2.7.3. Darstellung von [5-(N-Acetyl-phenylamino)- bicyclo[2.2.2]oct-2-yl]-diphenyl-carbinol (<u>27</u>)	90
3.1.2.7.4. Umsetzung des Lactams <u>15</u> mit n-Butyllithium .	90
3.1.2.7.5. Darstellung von [5-(N-Acetyl-phenylamino)- bicyclo[2.2.2]oct-2-yl]-di-n-butyl-carbinol (<u>29</u>)	91
3.1.2.8. Diskussion der Ergebnisse aus dem Abschnitt 3.1.2.7.	91
3.1.3. Umsetzungen der Lactame <u>3</u> , <u>9</u> und <u>12</u> mit LiAlH ₄	94
3.1.4. Reduktion des Lactams <u>15</u> mit LiAlH ₄	98
3.1.5. Versuche zur Darstellung von α-Carbinolaminen durch Reduktion der Aminoester <u>2</u> , <u>8</u> , <u>11</u> und <u>14</u> mit LiAlH ₄	100
3.1.5.1. Allgemeine Betrachtungen	100
3.1.5.2. Umsetzung von <u>2</u> mit LiAlH ₄	101
3.1.5.3. Umsetzung der Aminoester <u>8</u> und <u>11</u> mit LiAlH ₄	103
3.1.5.4. Umsetzung von 5-Phenylamino-bicyclo[2.2.2]- octan-endo-2-carbonsäuremethylester (<u>14</u>) mit LiAlH ₄	105
3.1.5.5. Zusammenfassung der Abschnitte 3.1.5.	105
3.1.6. Versuche zur Quecksilber(II)-acetat-Dehydrie- rung an 4-Azatwistanen	106

3.1.7.	Versuch der partiellen Reduktion des Lactams <u>3</u> mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH)	109
3.1.8.	Untersuchungen der Amin-Carbonyl-Wechselwirkungen an Aminoaldehyden	112
3.1.8.1.	Allgemeine Bemerkungen	112
3.1.8.2.	Versuch zur Darstellung von 5-Methylamino-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbaldehyd (<u>48</u>). ..	114
3.1.8.2.1.	Darstellung von 5-(N-p-Toluolsulfonyl-methylamino)-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbonsäuremethylester (<u>49</u>)	115
3.1.8.2.2.	Darstellung von 5-(N-p-Toluolsulfonyl-methylamino)-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbaldehyd (<u>50</u>)	115
3.1.8.2.3.	Versuch der Hydrolyse des Sulfonamids <u>50</u>	117
3.1.8.3.	Darstellung der Aminoaldehyde <u>55</u> und <u>59</u>	119
3.1.8.3.1.	Darstellung von exo-2-Methyl-5-(N-p-toluolsulfonyl-methylamino)-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbonsäuremethylester (<u>51</u>) und exo-2-Phenyl-5-(N-p-toluolsulfonyl-methylamino)-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbonsäureethylester (<u>56</u>)	119
3.1.8.3.2.	Reduktion von <u>51</u> und <u>56</u> mit LiAlH_4	119
3.1.8.3.3.	Darstellung von exo-2-Methyl-5-(N-p-toluolsulfonyl-methylamino)-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbaldehyd (<u>53</u>),....	120
3.1.8.3.4.	Darstellung von 4,6-Dimethyl-4-azatricyclo[4.4.0.0 ^{3,8}]decanol-(5) (<u>34</u>)	120
3.1.8.3.5.	Darstellung von 4,6-Dimethyl-4-azoniatricyclo[4.4.0.0 ^{3,8}]dec-4-en-perchlorat (<u>43</u>) ..	123
3.1.8.3.6.	Darstellung von exo-2-Phenyl-5-(N-p-toluolsulfonyl-methylamino)-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbaldehyd (<u>58</u>)	124
3.1.8.3.7.	Hydrolytische Abspaltung des p-Toluolsulfonsäurerests aus <u>58</u>	124
3.1.8.3.8.	Reaktion des Imoniumsalzes <u>44</u> mit Natronlauge	126

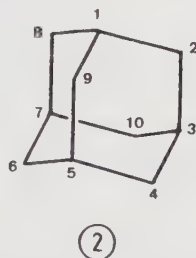
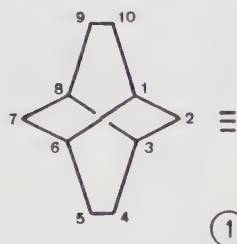
	Seite
3.1.8.4.	Zusammenfassung des Abschnitts 3.1.8. 127
3.2.	Die α -Carbinolamine I (s.S.24) 129
3.2.1.	Allgemeine Betrachtungen 129
3.2.2.	Versuch der Darstellung von 5-Oxo-bicyclo- [2.2.2]octan-endo-2-carbonitril (<u>60</u>) 130
3.2.3.	Darstellung von endo-2-Methylaminomethyl- bicyclo[2.2.2]octanon-(5) (<u>61</u>) 131
3.2.3.1.	Darstellung von 6,9-Ethano-1,4-dioxaspiro- [4.5]decan-endo-8-carbonsäuremethylester (<u>62</u>) 132
3.2.3.2.	Darstellung von 6,9-Ethano-1,4-dioxaspiro- [4.5]decan-endo-8-carbonsäuremethamid (<u>63</u>) 132
3.2.3.3.	Darstellung von 6,9-Ethano-endo-8-methyl- aminomethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (<u>64</u>) . 132
3.2.3.4.	Hydrolyse des Ketals <u>64</u> 133
3.2.4.	Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Ab- schnitten 3.2.3. 134
4.	Zusammenfassung 135
5.	Experimenteller Teil 138
5.1.	Allgemeine Hinweise 138
5.2.	Beschreibung der Versuche 139

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Betrachtungen

Das Tricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decan (Twistan) ① zieht seit seiner ersten Synthese¹⁾ (1962) immer wieder besonderes Interesse auf sich.

Beim Vergleich einiger Eigenschaften dieser Verbindung mit denen seines tricyclischen Isomeren Adamantan²⁾ ② fallen folgende Unterschiede auf:



Beim Adamantan ② resultiert aus der energetisch günstigen sesselförmigen Anordnung aller Cyclohexanringe nahezu Spannungsfreiheit³⁾ dieses Gerüsts und macht die Reaktionsträgheit und Stabilität dieser Verbindungsklasse verständlich.

Das starre Twistan ist dagegen ausschließlich aus Twist-Boot-Cyclohexanringen⁴⁾ aufgebaut und beinhaltet beträchtliche Spannung, die sich schon augenscheinlich bemerkbar macht, wenn man mit Hilfe von Dreiding-Modellen am Bicyclo[2.2.2]-octan zwischen C-2 und C-5 eine Ethylenbrücke einbauen will.

1) H.W.WHITLOCK, Jr., J.Am.Chem.Soc. 84, 3412 (1962)

2) a) R.C.BINGHAM und P.von R.SCHLEYER, Fortschr.Chem.Forsch. 18, 1 (1971)

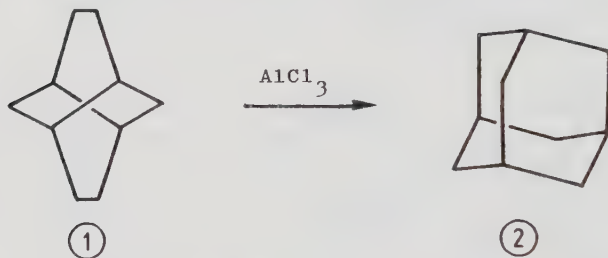
b) R.C.FORT, Jr. und P.von R.SCHLEYER, Chem.Rev. 64, 277 (1964)

3) J.F.LIEBMAN und A.GREENBERG, Chem.Rev. 76, 311 (1976)

4) W.S.JOHNSON, V.J.BAUER, J.L.MARGRAVE, M.A.FRISCH,

L.H.DREGER und W.N.HUBBARD, J.Am.Chem.Soc. 83, 606 (1961)

Quantitativ werden diese Spannungsverhältnisse durch verschiedene Berechnungen erfaßt. SCHLEYER⁵⁾ gibt für ② 6,87 Kcal/Mol Spannungsenergie und für das isomere Twistan 26,12 Kcal/Mol an. Aus den Spannungsenergien wird verständlich, daß sich Twistan⁶⁾, ebenso wie eine Reihe anderer Adamantanisomere⁷⁾, bei Behandlung mit Lewis-Säuren in das thermodynamisch stabilere Adamantan umlagern läßt.



Im Gegensatz zum hochsymmetrischen und achiralen Adamantan besitzt Twistan eine D_2 -Symmetrie und ist chiral. Es existieren die Enantiomere ①' und ①''⁸⁾.

-
- 5) E.M.ENGLER, J.D.ANDOSE und P.von R.SCHLEYER, J.Am.Chem. Soc. 95,8005(1973)
 - 6) H.W.WHITLOCK, Jr. und M.W.SIEFKEN, J.Am.Chem.Soc. 90,4929 (1968)
 - 7) E.M.ENGLER, M.FARCASIU, A.SEVIN, J.M.CENSE und P.von R.SCHLEYER, J.Am.Chem.Soc. 95,5769(1973)
 - 8) a) P.A.VERBRUGGE, Chem.Tech.(Amsterdam) 29,157(1974)
 b) M.TICHÝ, Collect.Czech.Chem.Comm. 39,2673(1974)
 c) M.TICHÝ, Tetrahedron Lett. 1972,2001



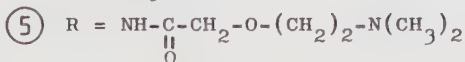
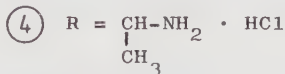
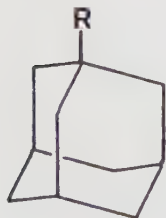
①'



①''

Während bei Adamantanderivaten nur durch Substituenten Asymmetriezentren auftreten können, ergeben sich bei Twistanderivaten schon vom Grundgerüst her stereochemische Unterschiede. Diese spielen für die pharmakologische Wirksamkeit vieler Arzneimittel eine große Rolle⁹⁻¹¹⁾.

Als pharmakologisch wirksame Adamantan- und Twistanderivate^{2a, 12)} seien die folgenden Beispiele genannt:



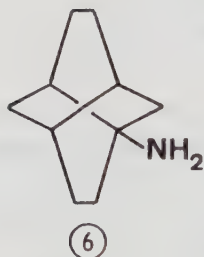
-
- 9) A.H.BECKETT, in: E.JUCKER, Fortschritte der Arzneimittelforschung, Vol.1, S.455, Birkhäuser Verlag, Basel 1959
- 10) A.KOROLKOVAS, Grundlagen der molekularen Pharmakologie, S.99, G.Thieme-Verlag, Stuttgart 1974
- 11) R.HALLER, Die Pharmazie 23, 608 (1968)
- 12) D.L.SWALLOW, in: E.JUCKER, Fortschritte der Arzneimittelforschung, Vol.22, S.267, Birkhäuser Verlag, Basel 1978

1-Aminoadamantanhydrochlorid (Amantadine, Symmetrel[®]) (3) wird als Influenza-Prophylaktikum^{13, 14)} eingesetzt und findet auch zur Behandlung des Parkinson-Syndroms Verwendung^{15, 16)}.

α -Methyl-1-adamantanmethylaminhydrochlorid (Rimantadine) (4) zeigt sowohl prophylaktische¹⁷⁾ als auch therapeutische¹⁸⁾ Wirksamkeit gegen bestimmte Influenza-Viren.

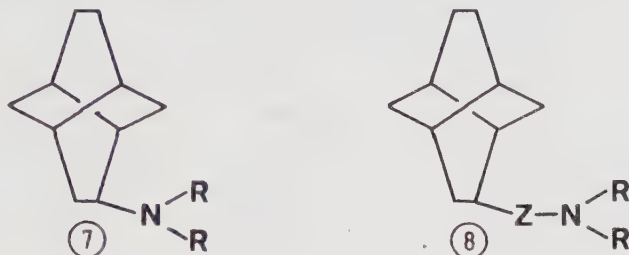
In klinischen Tests erwies sich N-(1-Adamantyl)-2-[(2-dimethylamino)ethoxy]-acetamid (Tromantadine, Viru-Merz[®]) (5) als wirksam bei verschiedenen Formen oberflächiger Herpes-Infektionen¹⁹⁾.

1-Aminotwistan (6) ist ein Gerüstisomeres zu (3) und zeigt antivirale Wirksamkeit im Tierversuch²⁰⁾.



-
- 13) D.L.SWALLOW, Prog.Med.Chem. 8, 119 (1971)
- 14) W.L.DAVIES, R.R.GRUNERT, R.F.HAFF, J.W.McGAHEN, E.M.NEUMAYER, M.PAULSHOCK, J.C.WATTS, T.R.WOOD, E.C.HERMANN und C.E.HOFFMANN, Science 144, 862 (1964)
- 15) J.K.CHAKRABARTI, M.J.FOULIS, T.M.HOTTEN, S.S.SZINAI und A.TODD, J.Med.Chem. 17, 602 (1974)
- 16) R.S.SCHWAB, A.C.ENGLAND, Jr., D.C.POSKANZER und R.R.YOUNG, J.Am.Med.Assoc. 208, 1168 (1969)
- 17) A.T.DAWKINS, L.R.GALLAGER, Y.TOGO, R.B.HORNICK und B.A.HARRIS, J.Am.Med.Assoc. 203, 1095 (1968)
- 18) S.RABINOVICH, J.T.BALDINI und R.BANNISTER, Am.J.Med.Sci. 257, 328 (1969)
- 19) A.WINKLER, Med.Welt 24, 1024 (1973)
- 20) P.DESLONGCHAMPS (Ayerst, McKenna and Harrison, Ltd.) US-Pat. 3,579,567 (1971); Chem.Abstr. 75, 76469d (1971)

Auch die am C-4 substituierten Twistane (7) und (8) haben wie viele weitere Twistanderivate^{21,22)} virustatische und ZNS-stimulierende Wirkung²³⁾.



R = H, CH₃, Bz;

Z = CH₃, CHCH₃, CH₂-CH₂

Ebenso wie bei Adamantan²⁴⁾ sind auch vom Twistan²⁵⁾ Verbindungen bekannt, bei denen ein oder mehrere C-Atome durch Heteroatome ersetzt wurden.

Uns interessieren vorwiegend Twistangerüste, bei denen Stickstoff Bestandteil des Heterocyclus ist.

Durch den Einbau der Aminofunktion in das Gerüst können diese Verbindungen als potentielle antiviral wirksame Substanzen angesehen werden.

Über eine nachgewiesene biologische Wirksamkeit der bis jetzt dargestellten Azatwistane sind aus der Literatur keine Hinweise zu erhalten.

21) P.DESLONGCHAMPS (Ayerst, McKenna and Harrison, Ltd.)
US-Pat. 3,845,124 (1974); Chem. Abstr. 83, 9327h (1975)

22) P.DESLONGCHAMPS, (Ayerst, McKenna and Harrison, Ltd.)
Can. Pat. 800,003 (1968); Chem. Abstr. 70, 96254e (1969)

23) K.SCHAFFNER, A.STORNI und A.MEISELS (Ciba-Geigy AG)
D.O.S. 2,411,640 (1974); Chem. Abstr. 82, 124910j (1975)

24) G.GELBARD, Ann. Chim. (Paris) 4, 331 (1969)

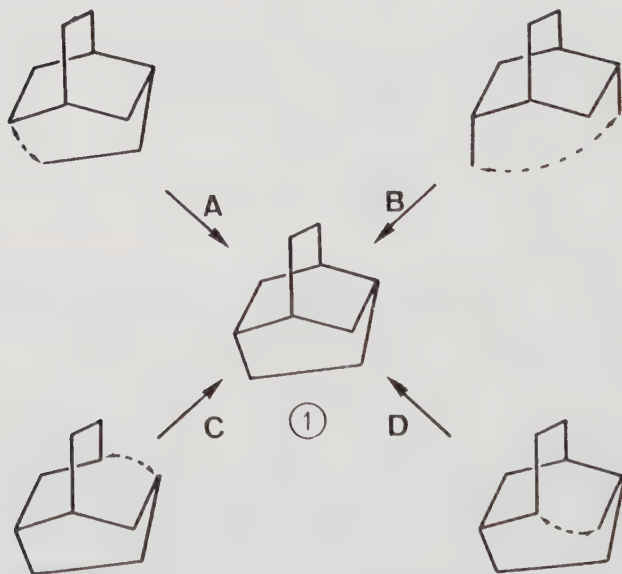
25) C.GANTER, Fortschr. Chem. Forsch. 67, 15 (1976)

1.2. Twistangerüstsynthesen

Anhand ausgewählter Literaturbeispiele sollen nachstehend die prinzipiellen Möglichkeiten aufgezeigt werden, die zur Synthese des tricyclischen Grundgerüsts ① Verwendung finden können. In Abschn.1.3. (s.S.11ff.) wird deutlich, inwieweit diese Methoden für die Herstellung von Heterotwistangen Bedeutung haben.

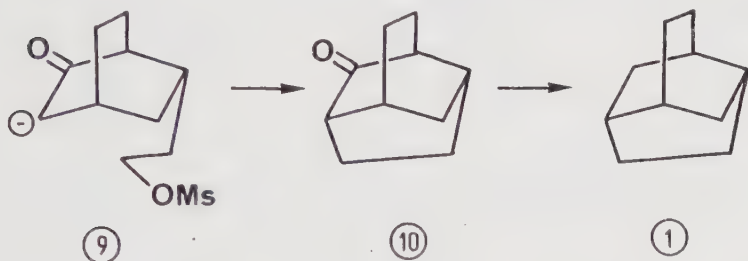
Schema 1 zeigt, welche einfacher gebauten Untereinheiten als Ausgangsprodukte zur Twistangerüstsynthese benützt werden.

Schema 1:



Weg A:

Bei der ersten Twistansynthese verfolgte WHITLOCK^{1,6)} den Weg A (Schema 1); der entscheidende Schritt, die Ringschlußreaktion zum Tricyclus ①, soll skizziert werden:



Der als gute Abgangsgruppe verwendete Mesylatrest in ⑨ wird durch ein Carbanion nucleophil verdrängt, und es entsteht zunächst Twistanon-(2) ⑩. Reduktion nach WOLFF-KISHNER führt zum Twistan.

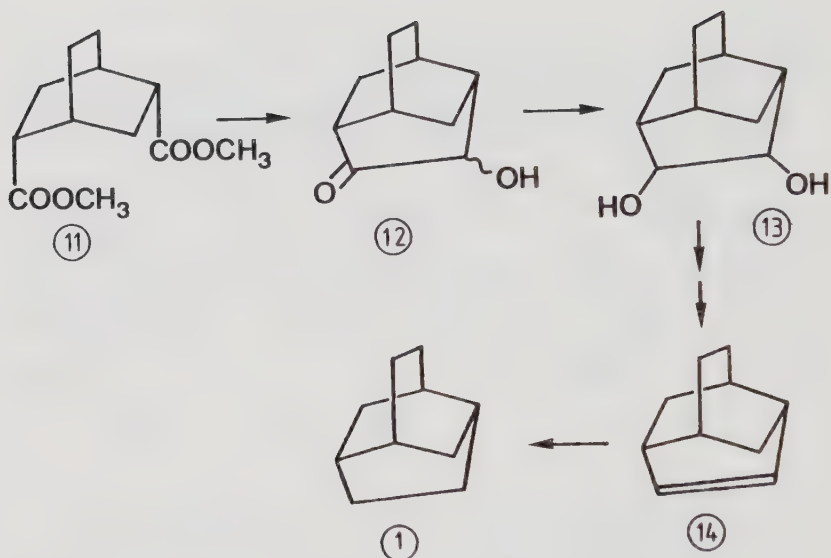
Auf prinzipiell gleichem Weg²⁶⁾, ausgehend von optisch aktiven Vorstufen, gelang auch die Darstellung reiner Enantiomere von ①.

Weg B:

Zu 4,5-disubstituiertem Twistan gelangte TICHY²⁷⁾, wobei er, dem Weg B (Schema 1) folgend, mit Bicyclo[2.2.2]octan-dicarbonsäureestern ⑪ eine Acyloinkondensation durchführte.

26) K. ADACHI, K. NAEMURA und M. NAKAZAKI, Tetrahedron Lett. 1968, 5467

27) M. TICHY und J. SICHER, Tetrahedron Lett. 1969, 4609



Das nach Reduktion erhaltene cis-Diol (13) wird mit Bis(thiocarbonyl)imidazol²⁸⁾ (BTI) in ein cyclisches Thiocarbonat überführt. Beim Erhitzen in Trimethylphosphit²⁹⁾ entsteht daraus das einfach ungesättigte Twisten (14), dessen Hydrierung Twistan (1) ergibt.

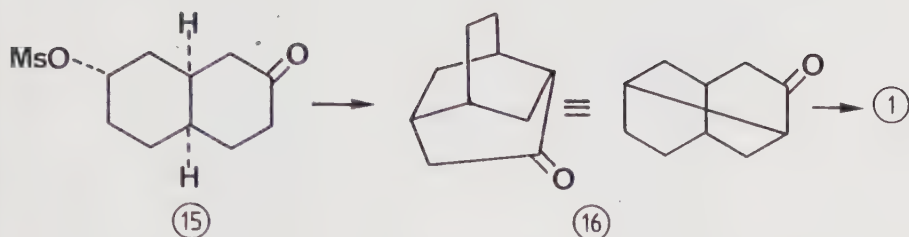
Weg C:

Intramolekulare Alkylierung des Ketons (15) ergibt Twistanon-(4) (16), aus dem (1) erhalten wird³⁰⁾.

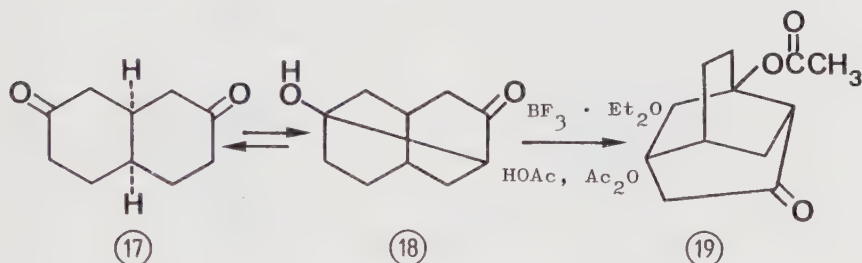
28) H.A.STAAB und G.WALTHER, Liebigs Ann.Chem. 657,98(1962)

29) E.J.COREY und R.A.E.WINTER, J.Am.Chem.Soc. 85,2677(1963)

30) J.GAUTHIER und P.DESLONGCHAMPS, Can.J.Chem. 45,297(1967)



In einer Einstufenreaktion wurden, ausgehend vom leicht zugänglichen cis-Bicyclo[4.4.0]decandion-(3,9) (17), durch intramolekulare Aldol-Addition substituierte Twistanderivate^{31,32)} hergestellt.

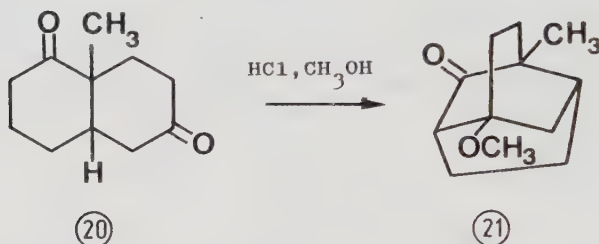


Das sich zwischen (17) und (18) einstellende Gleichgewicht wird durch Veresterung der Aldol-Hydroxylgruppe auf die gewünschte Seite zu (19) verschoben.

31) A. BÉLANGER, Y. LAMBERT und P. DESLONGCHAMPS, Can. J. Chem. 47, 795 (1969)

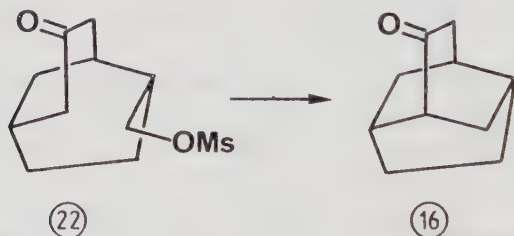
32) A. BÉLANGER, J. POUPART und P. DESLONGCHAMPS, Tetrahedron Lett. 1968, 2127

YORDY und REUSCH³³⁾ benutzten zum Ringschluß das Decalindion (20) in der Aldol-Additionsreaktion.



Weg D:

Bei Basenbehandlung des substituierten bicyclischen Ketons (22) wurde Ringschluß zu (16) beobachtet³⁴⁾.



Chemisch interessant, aber ohne präparative Bedeutung, sind auch die beiden folgenden Twistansynthesen, die sich nicht ohne weiteres in Schema 1 einordnen lassen.

Die katalytische Hydrierung von Basketen (23) führte zu Twistan^{35,36)}.

33) J.D.YORDY und W.REUSCH, J.Org.Chem. 40,2086(1975)

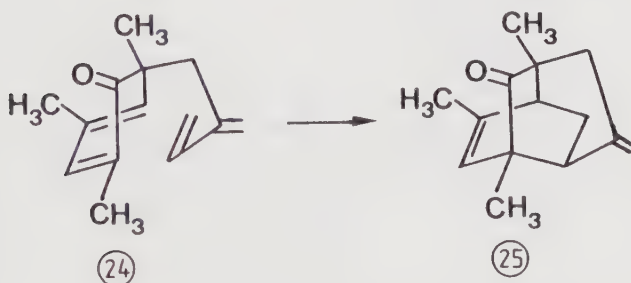
34) D.P.G.HAMON und R.N.YOUNG, Aust.J.Chem. 29,145(1976)

35) E.OSAWA, P.von R.SCHLEYER, L.W.K.CHANG und V.V.KANE, Tetrahedron Lett. 1974,4189

36) H.MUSSO, Chem.Ber. 108,337(1975)



SCHMID und GREUTER³⁷⁾ fanden einen weiteren Syntheseweg zum Twistangerüst (25), der über eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion verläuft.



1.3. Monoheterotwistane

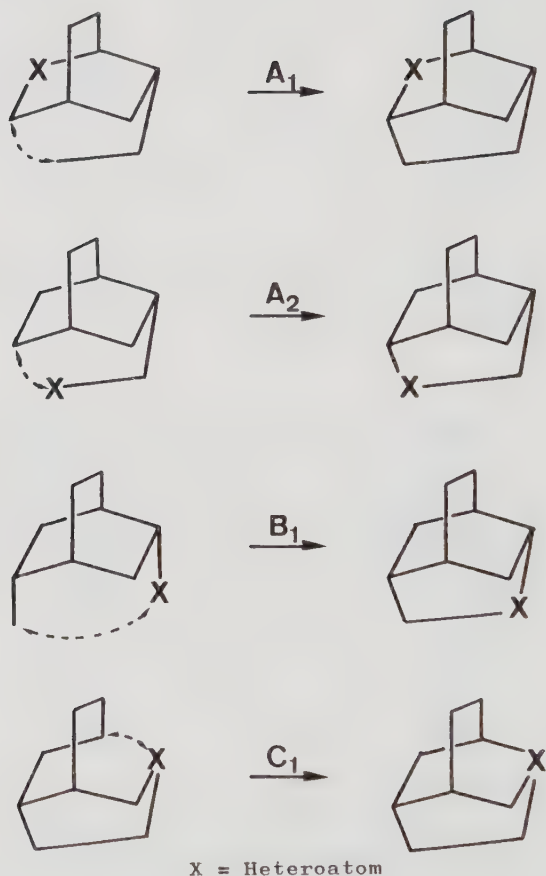
Im Vergleich zur homomorphen Reihe sind die Heterotwistane noch nicht so intensiv erforscht³⁸⁾.

Die folgende Übersicht soll zeigen, inwieweit sich die im vorstehenden Abschnitt gezeigten Synthesewege durch entsprechende Modifikation auch zum Aufbau von Heterotwistanen eignen, wobei die einzelnen Wege zu verschiedenen Isomeren bezüglich der Stellung des Heteroatoms führen können.

37) H. SCHMID und H. GREUTER, *Helv. Chim. Acta* 55, 2382 (1972)

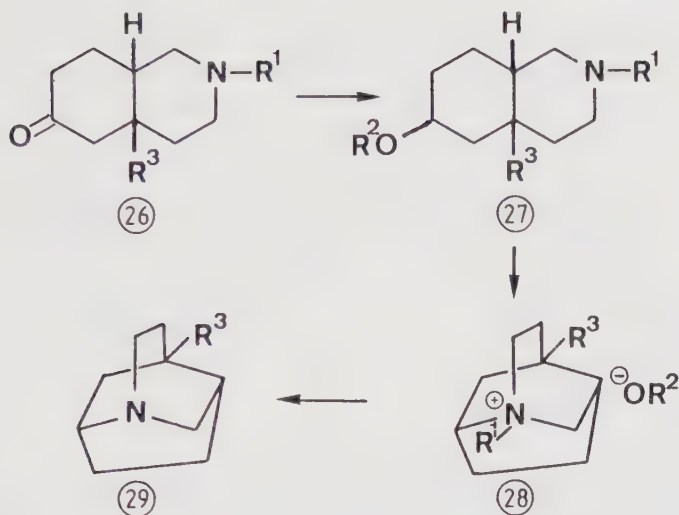
38) M. TICHÝ, *Chem. Listy* 69, 45 (1975)

Schema 2:



1.3.1. 1-Azatwistane

Ersetzt man die zur Twistanherstellung unter anderem verwendeten Decalinderivate (vergl. Weg C, Schema 1) durch geeignete perhydrierte Isochinoline, gelingt die Synthese von Gerüsten, bei denen Stickstoff als Brückenkopfatome steht. Diese Darstellungsweise wurde von mehreren Arbeitsgruppen beschrieben,



	R^1	R^2	R^3	Lit.
a)	CH_3	Ts	H	39)
b)	Bz	Ms	H	40, 41)
c)	CH_3	Ms	CH_3	42)

Unterschiede bestehen nur in der Art der Substituenten (Weg C₁, Schema 2).

Während die N-Demethylierungsreaktion zu Ringöffnungsprodukten führte, gelang die Herstellung der Basen (29) durch hydrogenolytische Abspaltung des Benzylrestes.

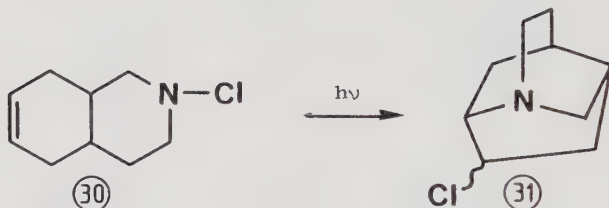
39) D.PERELMAN, S.SICSIC und Z.WELVART, Tetrahedron Lett. 1970, 103

40) S.DUBÉ und P.DESLONGCHAMPS, Tetrahedron Lett. 1970, 101

41) P.DESLONGCHAMPS, L.RUEST und S.DUBÉ, Can.J.Chem. 53, 3613 (1975)

42) S.SICSIC und N.T.LUONG-THI, Tetrahedron Lett. 1973, 169

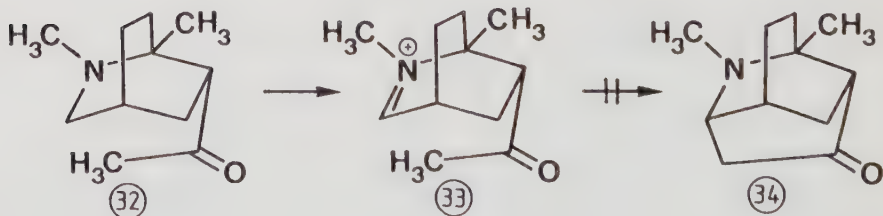
HEUSLER⁴³⁾ verwendet als Ausgangsprodukt das ungesättigte Chloramin (30), das beim Bestrahlen durch intramolekulare Addition das 1-Azatwistangerüst (31) ergibt (Weg C₁, Schema 2).



1.3.2. 2-Azatwistane

In der Literatur sind keine Beispiele für die erfolgreiche Darstellung dieser Substanzen aufgeführt.

BOMHOLT⁴⁴⁾ gelang es nicht, durch Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung des Ketons (32) mit nachfolgendem Ringschluß über das Imoniumsalz (33) den Tricyclus (34) zu isolieren (Weg A₁, Schema 2).

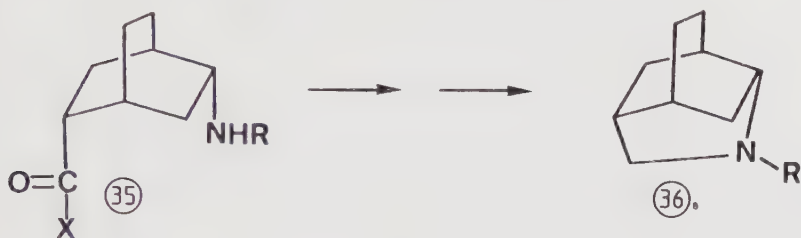


⁴³⁾ K.HEUSLER, Tetrahedron Lett. 1970,97

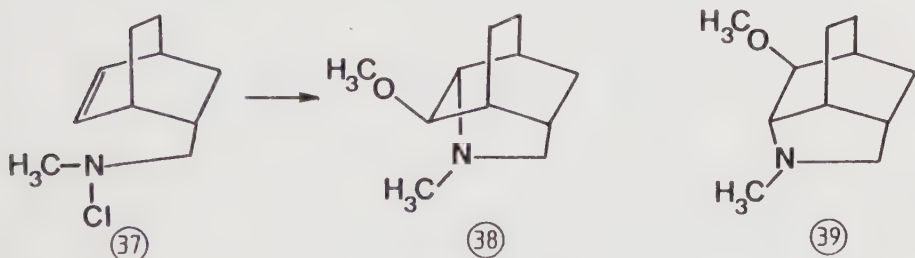
⁴⁴⁾ R.BOMHOLT, Dissertation, Freiburg 1971

1.3.3. 4-Azatwistane

Das 4-Azatwistansystem (36) ist durch Ringschlußreaktion aus geeignet funktionalisierten Bicyclo[2.2.2]octanen (35) zugänglich⁴⁵⁾. Diese Reaktion ist vergleichbar mit dem in Schema 1 gezeigten Weg B (Weg B₁, Schema 2).



Dem Solvolyseprodukt von (37) in Methanol wurde zunächst die Struktur (38) zugeordnet⁴⁶⁾ (Weg A₂, Schema 2).



Eine neuere Veröffentlichung⁴⁷⁾, die während der Niederschrift dieser Arbeit erschien, ordnet dem Reaktionsprodukt

45) M.TICHÝ, E.DUŠKOVÁ und K.BLÁHA, Tetrahedron Lett. 1974, 237

46) R.W.LOCKHART, K.HANAYA, F.W.B.EINSTEIN und Y.L.CHOW, J.Chem.Soc., Chem.Comm. 1975, 344

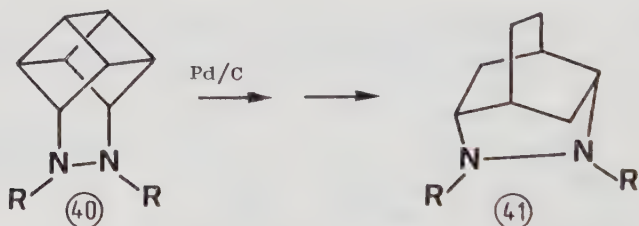
47) R.W.LOCKHART, M.KITADANI, F.W.B.EINSTEIN und Y.L.CHOW, Can.J.Chem. 56, 2897 (1978)

dagegen die nichtgetwistete Struktur (39) zu, wie sie schon von FURSTOSS⁴⁸⁾ vermutet worden war.

Endgültige Beweise für das Vorliegen der Azaisotwistanstruktur liefert die Röntgenstrukturanalyse.

1.4. Polyheterotwistane

Für die Darstellung des Diazotwistans (41) wurde von ASKANI⁴⁹⁾ die Methode der Hydrogenolyse von Diazabasketanderivaten (40) gewählt, eine Synthesemöglichkeit des tricyclischen Gerüsts, die schon MUSSO beim isocyclischen Twistan gezeigt hatte (s.S. 10).



Zum Abschluß dieser Betrachtungen sei noch auf die Arbeiten von GANTER⁵⁰⁻⁵³⁾ verwiesen, der eine Reihe von Heterocyclen mit Twistangerüst herstellen konnte.

48) R.FURSTOSS, R.TADAYONI und B.WAEGELL, J.Org.Chem. 42, 2844(1977)

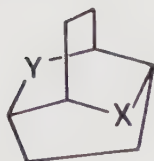
49) R.ASKANI und W.SCHWERTFEGGER, Chem.Ber. 110, 3046(1977)

50) P.ACKERMANN, H.TOBLER und C.GANTER, Helv.Chim.Acta 55, 2731(1972)

51) N.WIGGER und C.GANTER, Helv.Chim.Acta 55, 2769(1972)

52) R.E.PORTMANN und C.GANTER, Helv.Chim.Acta 56, 1991(1973)

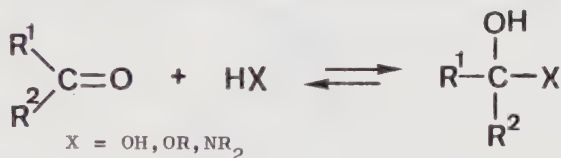
53) H.SZOCZEPANSKI und C.GANTER, Helv.Chim.Acta 59, 2931(1976)



	Y	X	Lit.
(42)	O	O	50)
(43)	S	O	51)
(44)	NR	O	52)
(45)	NR	S	53)

1.5. α -Carbinolamin-Problematik

Nucleophile wie z.B. Wasser oder Alkohole sind zur Addition an die polarisierte Doppelbindung von Aldehyden oder Ketonen befähigt. Die dabei primär entstehenden Additionsprodukte, Hydrate ($X=OH$), Hemiacetale bzw. Halbketale ($X=OR$) stehen im Gleichgewicht mit den entsprechenden Ausgangsprodukten.



Führt man analoge Reaktionen mit Aminen ($X=NR_2$) durch, so gelangt man zu Substanzen, die an einem C-Atom sowohl eine Hydroxyl- als auch eine Aminofunktion tragen. Diese Verbindungen werden als α -Carbinolamine (oder als 1-Aminoalkohole) bezeichnet und sind auch als Aminohalbacetale aufzufassen.

Wie die oben erwähnten Verbindungen erweisen sie sich im allgemeinen als instabil, wenn nicht bestimmte konstitutionsbedingte Voraussetzungen erfüllt werden⁵⁴⁾.

54) Y. OGATA und A. KAWASAKI, in: J. ZABICKY, The Chemistry of the Carbonyl Group, Vol. 2, S. 43ff., Interscience Publishers, New York 1970

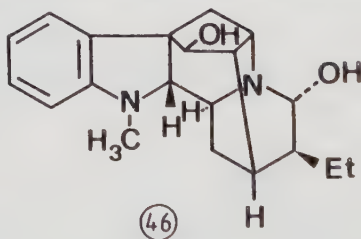
Das nachfolgende Reaktionsschema 3 - für cyclische Verbindungen formuliert - soll deshalb einen Überblick über die Beziehung zwischen α -Carbinolaminen und ihren wichtigsten Folgeprodukten geben.

Das α -Carbinolamin A steht in einem tautomeren Gleichgewicht mit seiner Ausgangsverbindung B. Die 1-Aminoalkohole neigen zu Eliminierungsreaktionen; durch Wasserabspaltung aus A ($R'=H$) können sowohl cyclische Imine D als auch Enamine C entstehen, wenn ein zur Hydroxylgruppe β -ständiges H-Atom zur Verfügung steht.

Zugabe von Säuren führt zur Bildung resonanzstabilisierter Imoniumsalze E.

Die weitaus größte Zahl der bekannten stabilen α -Carbinolamine stammt aus dem Bereich der Naturstoffe.

Erwähnt seien hier nur die wohl wichtigsten Vertreter, das Ajmalin⁵⁵⁾ (46) und das Streptomycin⁵⁶⁾, beides Substanzen, die auch pharmakologische Bedeutung haben.



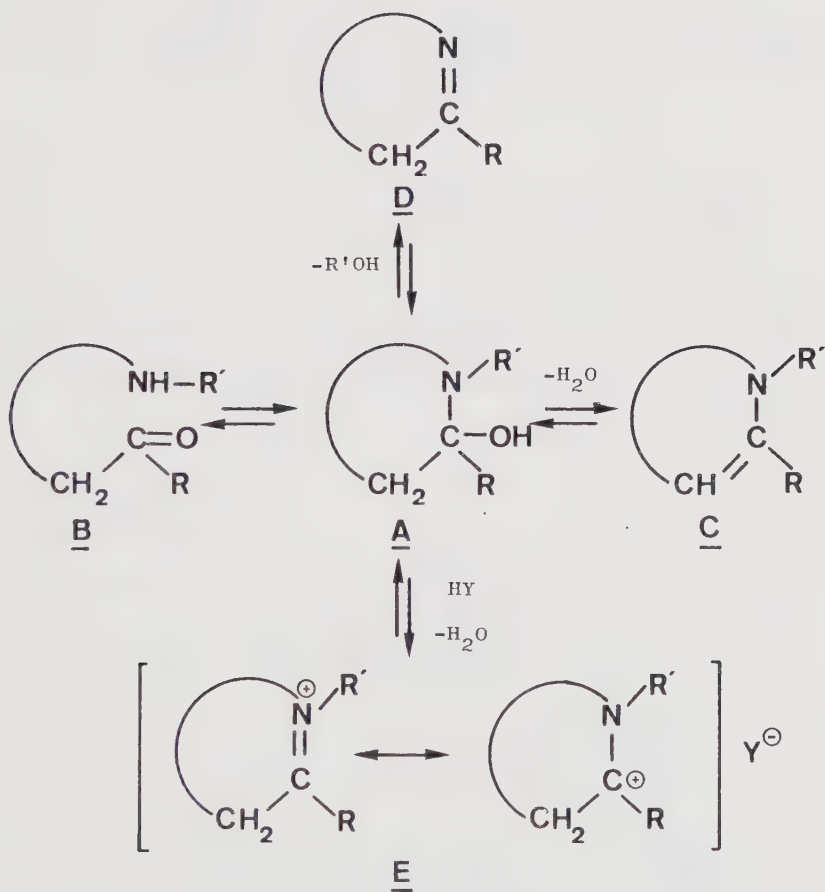
Es sind aber auch synthetisch hergestellte α -Carbinolamine bekannt. Von wenigen Ausnahmen⁵⁷⁾ abgesehen, stellen alle stabilen Vertreter Verbindungen dar, bei denen die C-N-Bindung Teil eines Ringsystems ist.

55) R.ROBINSON, Angew.Chem. 69,40(1957)

56) J.ARONSON, W.L.MEYER und T.D.BROCK, Nature(London) 202,555(1964)

57) H.MÖHRLE und C.M.SEIDEL, Arch.Pharm. 302,503(1976)

Schema 3 :



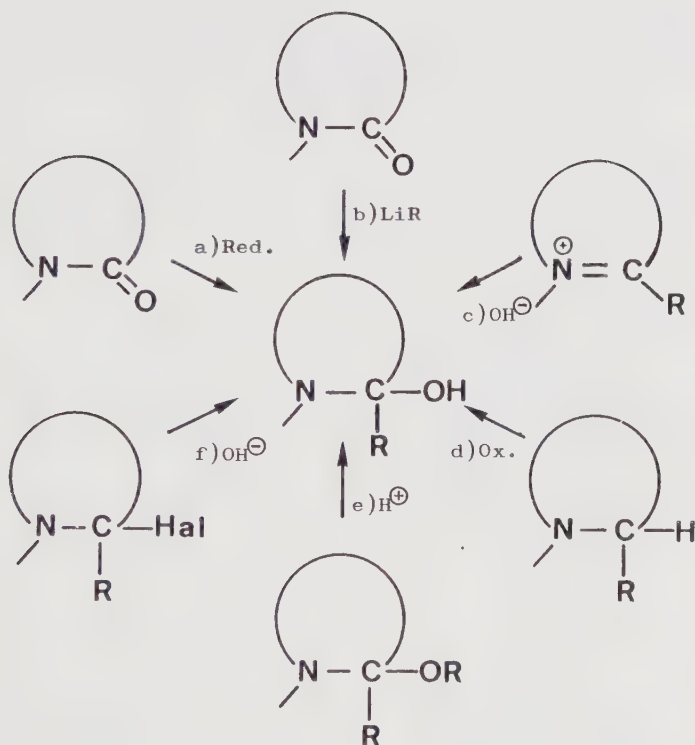
SCHNEIDER und Mitarbeiter⁵⁸⁻⁶⁸⁾ haben verschiedene α -Carbinolaminstrukturen untersucht; eindeutige Kriterien über ihre Beständigkeit und Vorhersagen über den Verlauf der Folgereaktionen sind jedoch noch nicht möglich. Über Verhalten und Stabilität von α -Carbinolaminen mit 4-Azawistangerüst ist bis jetzt noch nichts bekannt.

1.5.1. Synthesemöglichkeiten von α -Carbinolaminen

Neben der schon erwähnten Möglichkeit - intramolekulare Reaktionen von Amino- und Carbonylgruppen - existieren noch andere Verfahren zur Herstellung heterocyclischer α -Carbinolaminbasen. Die wichtigsten sind in Schema 4 zusammengefaßt.

-
- 58) W.SCHNEIDER und B.MÜLLER, Liebigs Ann.Chem. 615,34(1958)
 - 59) R.DILLMANN, Dissertation, Karlsruhe 1962
 - 60) W.SCHNEIDER und R.DILLMANN, Arch.Pharm. 298,43(1965)
 - 61) W.SCHNEIDER, R.DILLMANN und H.J.DECHOW, Arch.Pharm. 299,397(1966)
 - 62) a) H.J.DECHOW, Dissertation, Freiburg 1969
b) W.SCHNEIDER, H.J.DECHOW und J.HOYER, Chem.Ber. 104, 1728(1971)
 - 63) W.RIETHMÜLLER, Dissertation, Freiburg 1972
 - 64) H.BOCHOW, Dissertation, Freiburg 1975
 - 65) D.THON, Dissertation, Freiburg 1975
 - 66) W.SCHNEIDER und H.BOCHOW, Chem.Ber. 108,3475(1975)
 - 67) a) W.SCHNEIDER und D.THON, Chem.Ber. 109,2743(1976)
b) W.SCHNEIDER und D.THON, Liebigs Ann.Chem. 1976,2094
 - 68) G.KROMBHOLZ, Dissertation, Freiburg 1979

Schema 4:



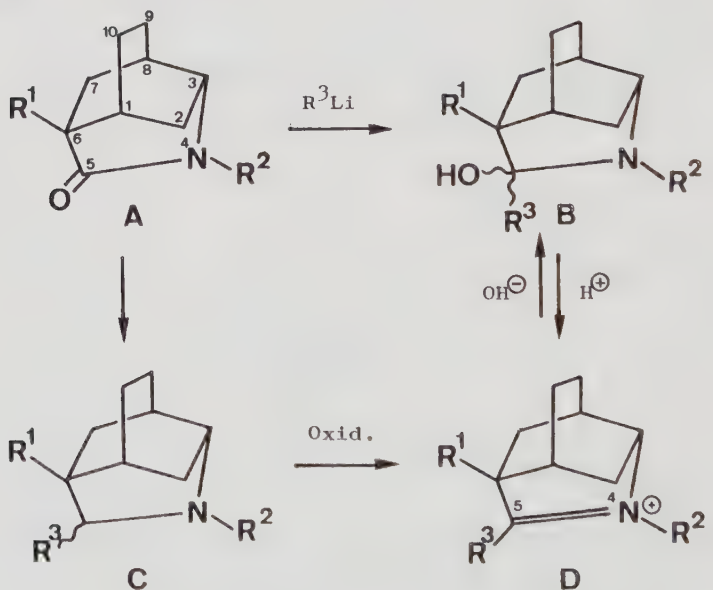
- 1) Partielle Reduktion von Lactamen (a,b)
- 2) Nucleophiler Angriff von Hydroxylionen an Imoniumsalzen (c)
- 3) Partielle Oxidation von Aminen (d)
- 4) Saure Hydrolyse von N,O-Acetalen (e)
- 5) Nucleophile Substitution des Halogens bei α -Halogenaminen (f)

2. Problemstellung

Die systematischen Arbeiten der Arbeitsgruppe um W. SCHNEIDER im Zusammenhang mit dem α -Carbinolaminproblem an Bi- und Polycyclen verschiedener Strukturtypen⁵⁸⁻⁶⁸⁾ haben die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Versuche angeregt.

Umsetzungen des 4-Azatwistanon-(5)-Systems A (Schema 5) mit lithiumorganischen Verbindungen sollten mit dem Ziel durchgeführt werden, die dabei entstehenden heteropolycyclischen α -Carbinolamine B bzw. ihre Folgeprodukte zu untersuchen.

Schema 5:

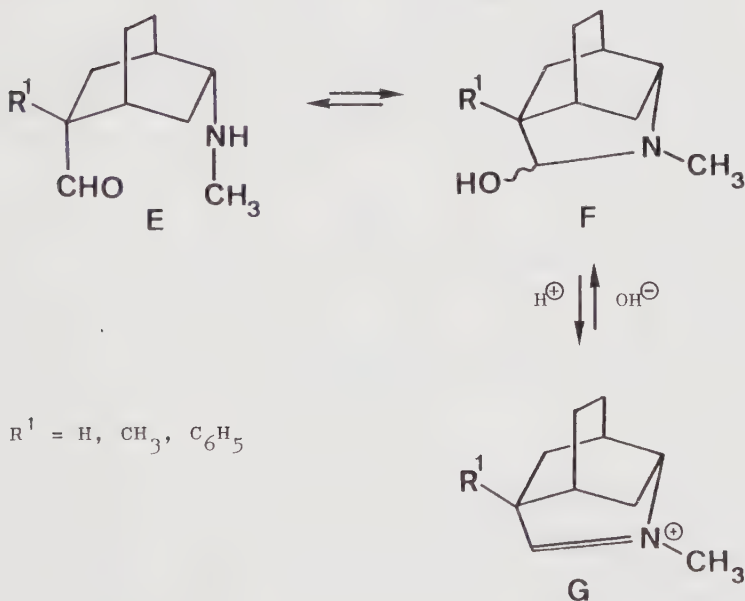


Weiterhin war als Aufgabe die Synthese von bisher nicht beschriebenen C-6-substituierten 4-Azatwistanen C gestellt, wobei als Substituenten an diesem Brückenkopf Alkyl- oder Arylreste gewählt wurden.

An diesen Systemen sollten Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierungen zu den Imoniums Salzen D untersucht werden.

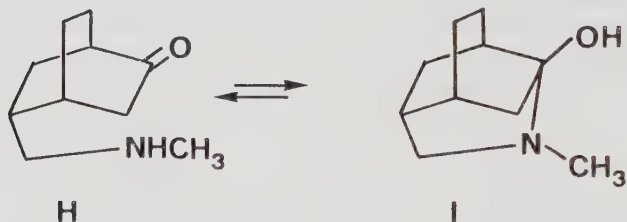
Parallel dazu war ein Zugang zu den α -Carbinolaminen F aus den Aminoaldehyden E (Schema 6) zu erarbeiten.

Schema 6:



Schließlich blieb noch die Frage zu beantworten, ob α -Carbinolamine des Typs I (Schema 7) über Amin-Carbonyl-Wechselwirkungen in geeignet substituierten Bicyclo[2.2.2]octanen H erhalten werden können.

Schema 7:



3. Allgemeiner Teil

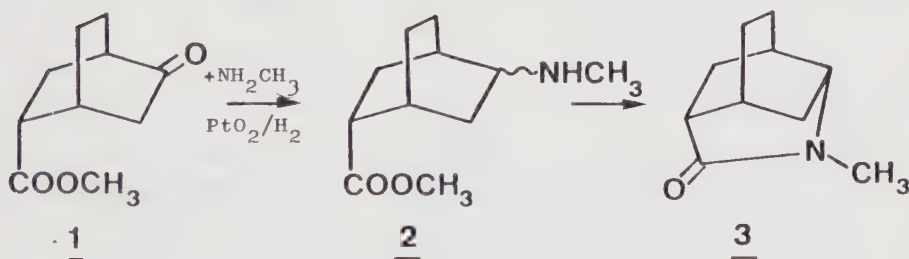
3.1. Die α -Carbinolamine B und F

3.1.1. Darstellung der Lactame

3.1.1.1. Darstellung von 4-Methyl-4-azatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]-decanon-(5) (3)

3 haben TICHÝ und BLÁHA^{69,70)} erstmals im Zusammenhang mit Untersuchungen an nichtplanaren Amiden hergestellt. Der Syntheseverlauf wird in Schema 8 aufgezeigt (s.S.26).

Einen bedeutend kürzeren Syntheseweg zur Herstellung des Lactams 3 beschreibt FURSTOSS^{48,71)}, ausgehend vom bicyclischen Ketoester 1. Dessen reduktive Aminierung, gefolgt von einer thermischen Cyclisierung, ergibt das Ringschlußprodukt 3.



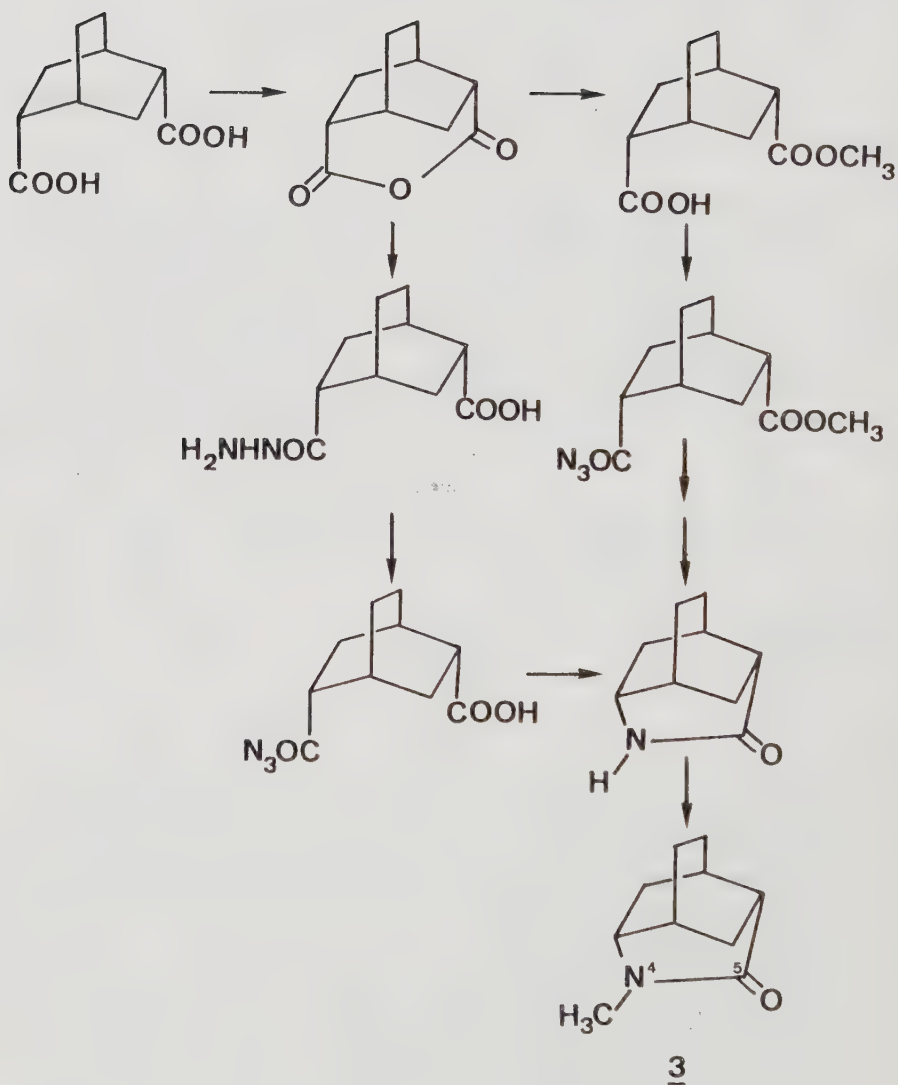
Diese Reaktionsfolge schien aus verschiedenen Gründen am besten für den Aufbau des tricyclischen Gerüsts geeignet. Zum einen verläuft die Synthese in wenigen Schritten mit guten Ausbeuten, zum anderen sollten die interessierenden substituierten Lactame nach dieser Methode ebenfalls gut präparativ zugänglich sein.

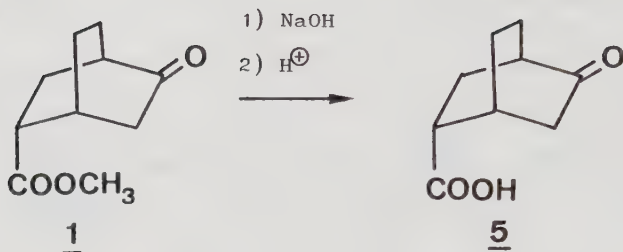
69) M.TICHÝ, E.HAMŠÍKOVÁ und K.BLÁHA, Collect.Czech.Chem. Commun. 41, 1935(1976)

70) J.SMOLÍKOVÁ, M.TICHÝ und K.BLÁHA, Collect.Czech.Chem. Commun. 41, 413(1976)

71) R.FURSTOSS und B.WAEGELL, Tetrahedron Lett. 1976, 365

Schema 8 :





Zum Gelingen der Synthese von 1 muß unter völligem Wasser- und Sauerstoffausschluß sowie mit frisch destillierten Reagenzien und Lösungsmitteln gearbeitet werden.

Als vorteilhaft erwies sich dabei die Verwendung von Siliconserumkappen, durch die mit geeigneten Spritzen die Ausgangsprodukte gut dosierbar in das Reaktionsgefäß eingespritzt werden konnten.

Diese Arbeitsweise erfordert als Schutzgas Argon.

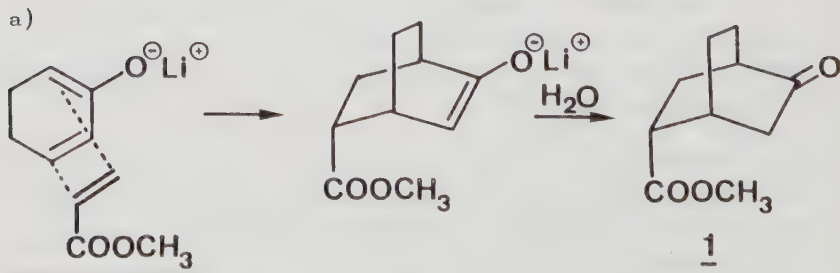
Bei Verwendung von Stickstoff wurde 1 weder in genügender Reinheit noch in befriedigender Ausbeute erhalten.

Diese Beobachtung wurde auch von anderen Arbeitsgruppen bestätigt⁷³⁾.

Die Reaktion des Dienolats 4 mit dem Acrylester kann

a) als [4+2] Cycloaddition oder

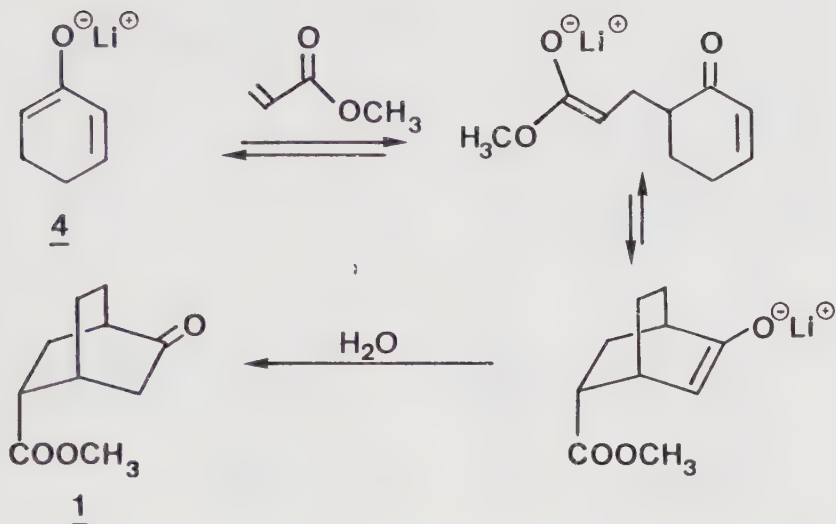
b) als doppelte Michael-Addition⁷⁴⁾ aufgefaßt werden.



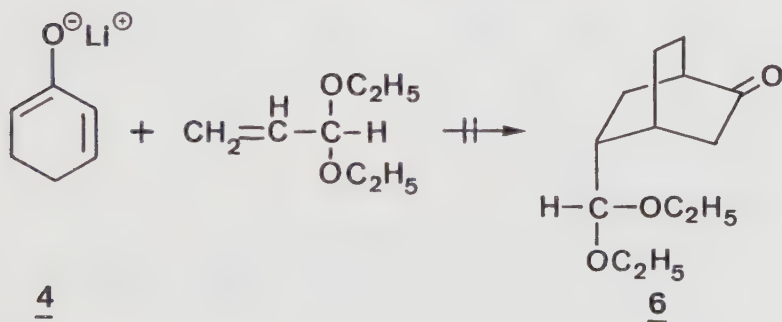
73) R.FURSTOSS, pers.Mitteilung

74) H.O.HOUSE, in: Modern Synthetic Reactions, Second Edition, S.595ff., W.A.Benjamin Inc., Menlo Park 1972

b)

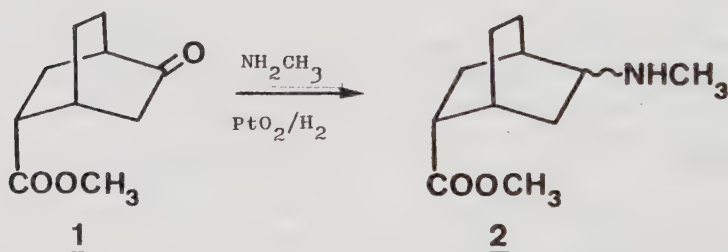


Als Beitrag zur Klärung des Reaktionsmechanismus wurde deshalb versucht, 4 unter den bekannten Reaktionsbedingungen mit Acroleindiethylacetal umzusetzen. Das gewünschte Reaktionsprodukt, der Bicyclus 6, sollte nur bei Vorliegen eines Diels-Alder-Mechanismus entstehen können.



Die Aufarbeitung zeigte jedoch, daß neben viel Polymerem nur Ausgangsprodukt isoliert werden konnte.

Im Hinblick auf die hohen Ausbeuten, die unter den außergewöhnlich milden Bedingungen auch mit Substraten verschiedener sterischer Hinderung beobachtet wurden, erscheint in der Tat die Annahme einer doppelten Michael-Addition sinnvoll. Unterstützung findet diese Vermutung durch Arbeiten an analogen Reaktionen^{75,76)} und neuere Untersuchungen von REUSCH und WHITE⁷⁷⁾.



Die reduktive Aminierung⁷⁸⁾ von 1 zum Aminoester 2 wurde nach Literaturvorschrift mit 30proz. methanolischer Methylaminlösung in Gegenwart von PtO_2 -Katalysator und Wasserstoff bei Atmosphärendruck durchgeführt⁴⁸⁾.

Da von derartigen Reaktionen bekannt ist, daß sie nur bei Vorliegen spezieller Bedingungen stereoselektiv verlaufen, und von FURSTOSS⁴⁸⁾ keine diesbezüglichen Untersuchungen beschrieben wurden, schien es interessant, die Stereochemie des entstandenen Aminoesters 2 zu untersuchen.

75) H.HAGIWARA, K.NAKAYAMA und H.UDA, Bull.Chem.Soc.Jpn. 48, 3769 (1975)

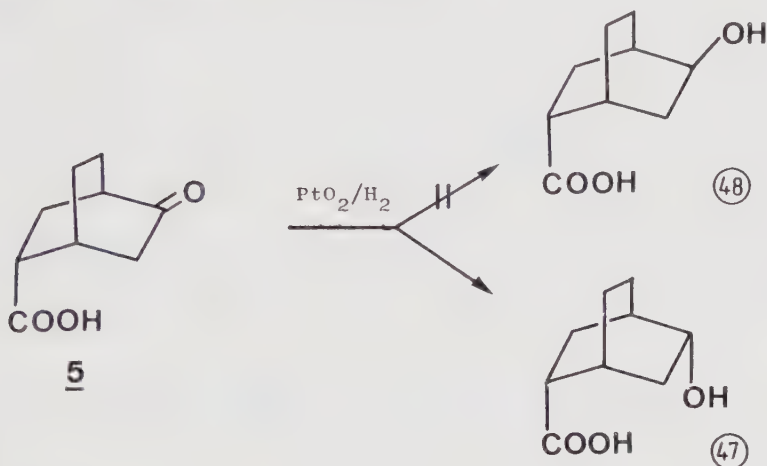
76) R.M.CORY und D.M.T.CHAN, Tetrahedron Lett. 1975, 4441

77) K.B.WHITE und W.REUSCH, Tetrahedron 34, 2439 (1978)

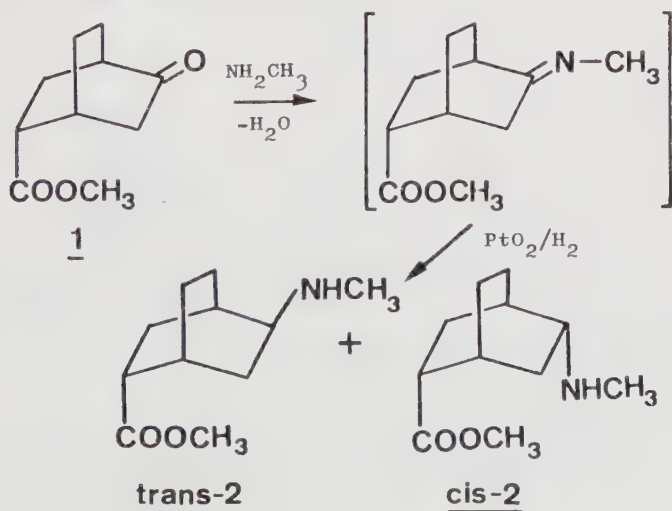
78) a) F.ZYMALKOWSKY, in: Katalytische Hydrierungen, S.290, F.Enke-Verlag, Stuttgart 1965

b) F.MÖLLER und R.SCHRÖTER, in: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd.11/1, S.602, G.Thieme-Verlag, Stuttgart 1957

Es war bekannt⁷²⁾, daß infolge sterischer Gegebenheiten bei der katalytischen Hydrierung von 5 mit PtO_2 als Katalysator nur der endo-Alkohol (47) entsteht, der epimere exo-Alkohol (48) wurde dagegen nicht beobachtet.



Bei katalytischer Hydrierung des bei der reduktiven Aminierung intermediär entstehenden Azomethins mit PtO_2 sollten ähnliche Ergebnisse zu erwarten sein.



GC- und DC-Untersuchungen des Reaktionsprodukts ließen keine Aussage zu, ob die Reaktion stereoselektiv abgelaufen war, oder ob ein Epimerengemisch aus cis-2 und trans-2 vorlag.

Aus dem ^1H -NMR-Spektrum (Abb.1) ließen sich zunächst ebenfalls keine diesbezüglichen Feststellungen treffen, da weder das Signal der Methylesterprotonen bei 3,68 ppm noch das der N-Methylprotonen bei 2,33 ppm Aufspaltungen zeigten, die aufgrund unterschiedlicher chemischer Umgebung bei Entstehung eines Diastereomerengemischs zu erwarten gewesen wären.

Durch die Verwendung von $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ -Verschiebungsreagenzien⁷⁹⁾ in steigender Konzentration konnte eine Aufspaltung der oben angeführten Signale erreicht werden.

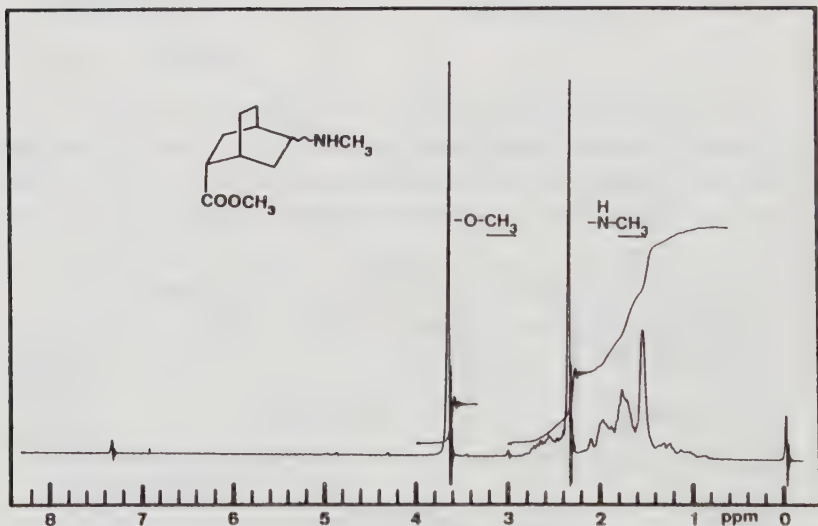


Abb. 1: ^1H -NMR-Spektrum von **2** (CDCl_3)

79) R.von AMMON und R.D.FISCHER, Angew.Chem. 84,737(1972)

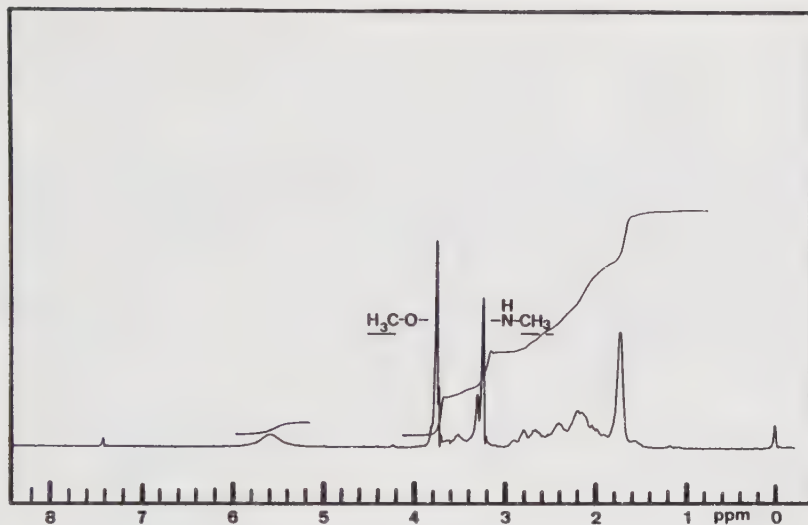


Abb. 2: ^1H -NMR-Spektrum von 2 (CDCl_3) nach Zusatz von $\text{Eu}(\text{dpm})_3$; Molverhältnis $\text{Eu}(\text{dpm})_3/\underline{2} = 0,19$

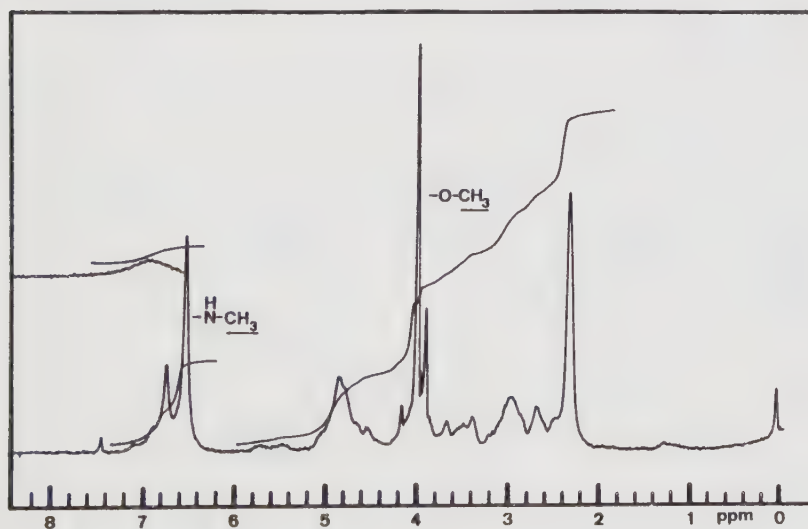
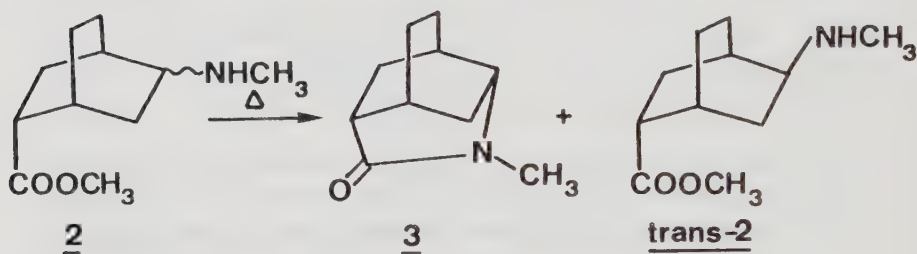


Abb. 3: ^1H -NMR-Spektrum von 2 (CDCl_3) nach Zusatz von $\text{Eu}(\text{dpm})_3$; Molverhältnis $\text{Eu}(\text{dpm})_3/\underline{2} = 0,55$

Die Messung des Signalfächenverhältnisses zeigte, daß ein Gemisch aus ca.75 % des einen und 25 % des anderen Diastereomeren vorlag (Abb.2 und 3).

Da die Rohausbeute der Cyclisierungsreaktion 68 % betrug, kann man cis-2 als Hauptkomponente des Aminoestergemisches 2 ansehen.



Die Ringschlußreaktion nach Literaturvorschrift⁴⁸⁾ lieferte eine ölige, zähflüssige Substanzmischung.

3 wurde durch Säulenchromatographie von trans-2 und nicht identifizierten Produkten abgetrennt. Die Substanzverluste dabei waren hoch.

Die in der Literatur⁴⁸⁾ angegebene Reinigung durch präparative GC erwies sich als ungeeignet, da die Substanzverluste noch höher waren.

Siedepunkt und spektroskopische Daten (IR und ¹H-NMR) des so erhaltenen reinen Azatwistanons 3 stehen mit den Vergleichsspektren von FURSTOSS⁸⁰⁾ in Einklang.

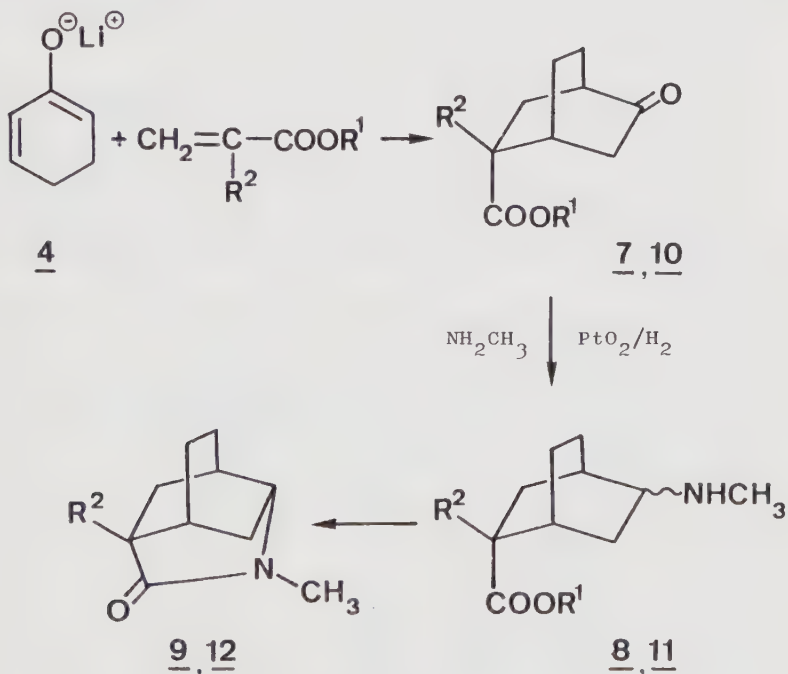
80) R.FURSTOSS, pers.Mitteilung

3.1.1.2. Darstellung 6-substituierter 4-Azatwistanone-(5)

Die Synthese dieser noch nicht beschriebenen 6-substituierten 4-Azatwistanone-(5) erfolgte in Analogie zur Herstellung der unsubstituierten Verbindung 3 durch Verwendung geeignet derivatisierter Acrylsäureester.

Es soll deshalb nachstehend nur auf Unterschiede und Besonderheiten gegenüber der Synthese von 3 hingewiesen werden (Schema 9).

Schema 9:



	R^2
<u>2</u>	CH_3
<u>12</u>	C_6H_5

	R^1	R^2
<u>7, 8</u>	CH_3	CH_3
<u>10, 11</u>	C_2H_5	C_6H_5

3.1.1.2.1. Darstellung von 4,6-Dimethyl-4-azatricyclo-
[4.4.0.0^{3,8}]decanon-(5) (2)

Eine Lösung des Lithiumdienolats 4 in wasserfreiem THF wurde bei -15°C mit einem geringen Überschuß an frisch über Hydrochinon destilliertem Methacrylsäuremethylester umgesetzt.

Dabei ist unbedingt zu beachten, daß kein überschüssiges Lithiumcyclohexylisopropylamid oder Butyllithium aus der Herstellung von 4 mehr vorliegt, da sonst als Konkurrenzreaktion die Polymerisation⁸¹⁾ des Acrylats eintritt, und als Folge davon neben Polymerem nur geringe Ausbeuten an exo-2-Methyl-5-oxo-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbonsäuremethylester (7) erhalten werden.

Bei der Aufarbeitung erwies es sich als besonders günstig, wenn der Reaktionsansatz rasch auf eine Mischung aus Eis, 1N Salzsäure und Ether gegossen wird. Aus der organischen Phase wurde 7 in 90proz. Ausbeute als farbloses Öl erhalten. Nach GC- und DC-Untersuchung war das Reaktionsprodukt einheitlich.

Im Gegensatz zum unsubstituierten Ketoester 1 ließ sich dieses Produkt unzersetzt destillieren.

Im IR-Spektrum (Abb.4) wird die verbreiterte Absorptionsbande bei 1730 cm⁻¹ den Carbonylvalenzschwingungen der Keto- und Estergruppe zugeordnet.

81) B.J.WAKEFIELD, in: The Chemistry of Organolithium Compounds, S.104, Pergamon Press, New York 1974

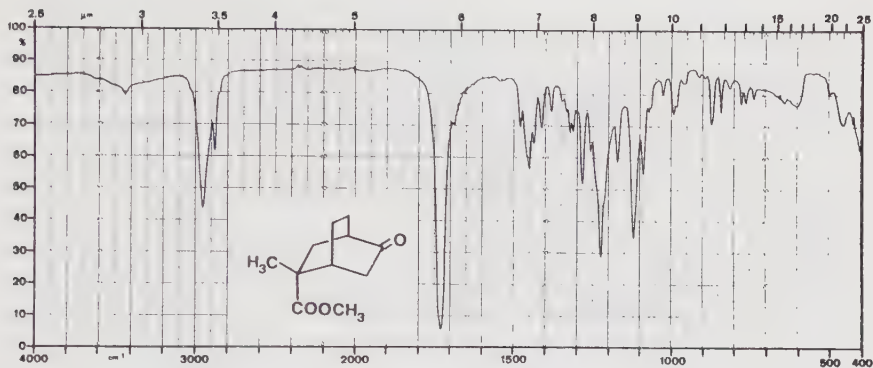


Abb. 4: IR-Spektrum von **7** (Film)

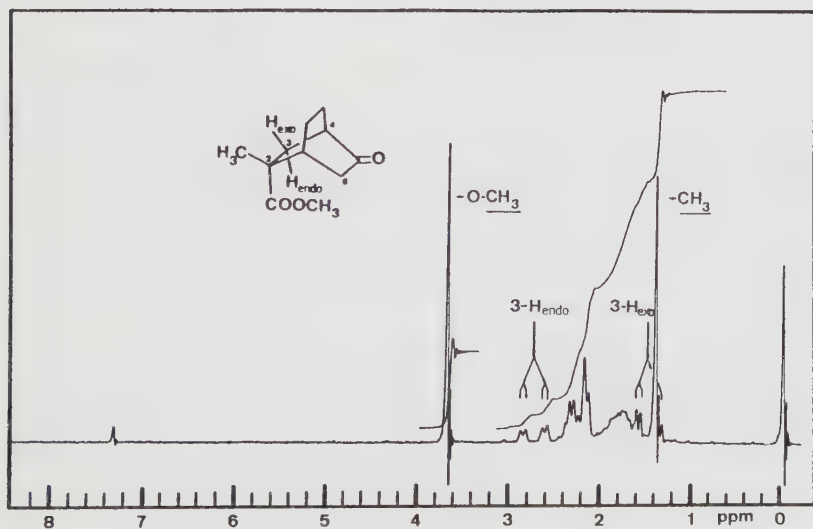
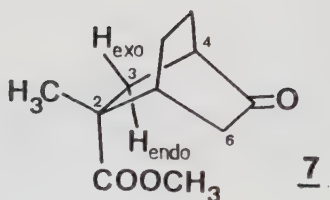


Abb. 5: ^1H -NMR-Spektrum von **7** (CDCl_3)



Im ^1H -NMR-Spektrum von **7** (Abb.5) wird das Singulett bei 1,40 ppm den Methylprotonen am C-2, das bei 3,68 ppm auftretende Singulett den Methylesterprotonen zugeordnet.

Für das Auftreten des exo-Isomeren liegt kein Hinweis vor, auch nicht bei Messungen in Gegenwart von $\text{Eu}(\text{dpm})_3$.

Zwei Quadrupletts bei 2,75 bzw. 1,48 ppm weisen auf geminale Protonen mit unterschiedlicher chemischer Umgebung hin. Diese Protonen sollten außerdem mit einem dritten Proton koppeln, um die große geminale Kopplungskonstante von 14 Hz und die kleinen Aufspaltungen von 3 bzw. 2,6 Hz zu erklären. Prinzipiell kommen sowohl die beiden Protonen am C-3 als auch die am C-6 in Betracht.

Für die Protonen am C-3 spricht die Änderung des Spektrums bei Ersatz der Methylgruppe am C-2 durch einen Phenylsubstituenten, die Protonen am C-6 sollten dadurch keine gravierende Änderung erfahren (vergl. Abb.9, S.44).

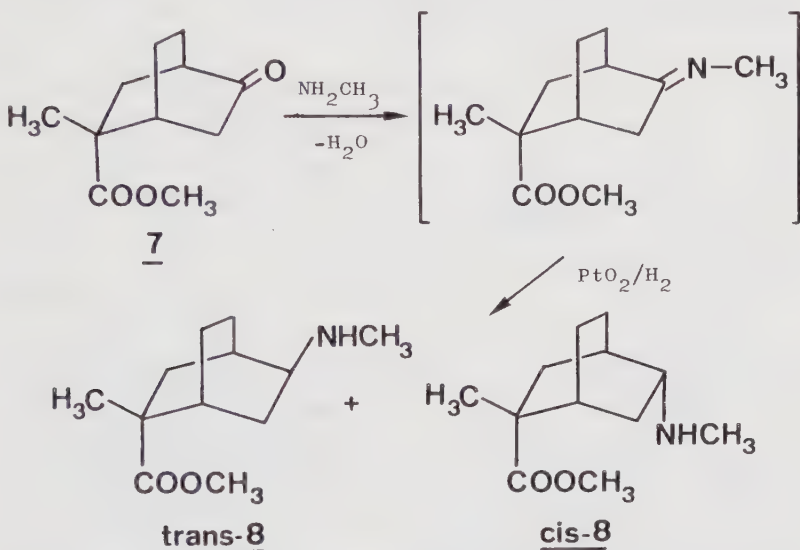
Danach wird dem durch Anisotropie des Estercarbonyls entschirmten endo-Proton am C-3 das Quadruplett bei 2,75 ppm zugeordnet, wobei die Kopplungskonstante von 14 Hz durch geminale Kopplung mit dem exo-Proton erfolgt.

Die kleine Aufspaltung von 3 Hz wird durch Kopplung mit dem C-4-Brückenkopfproton bewirkt. Für das Signal des exo-3-H bei 1,48 ppm gilt Entsprechendes. Entkopplungsexperimente sind mit diesem Zuordnungsvorschlag in Einklang zu bringen.

Das Signal des Brückenkopfprotons am C-4 sollte sich in der Signalanhäufung bei 2,1 bis 2,5 ppm finden, ebenso das des anderen Brückenkopfprotons und die beiden C-6-Protonen. Die Methylenprotonen der C-7/C-8-Brücke sind dem unaufgelösten

Multiplett bei 1,6 bis 2 ppm zuzuordnen. Die Integrationsverhältnisse stehen mit dieser Interpretation in Einklang.

Da der Ketoester 7 sehr rein anfiel, konnte er ohne weitere Reinigung zur Weiterverarbeitung eingesetzt werden.



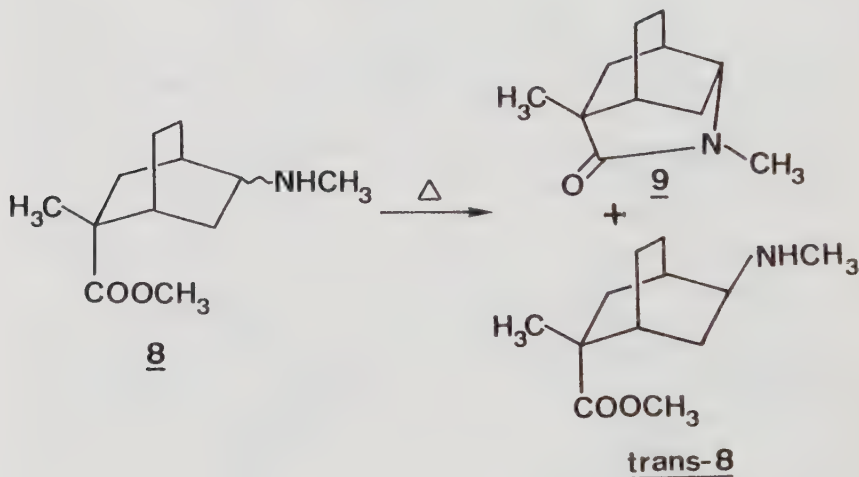
Die reduktive Aminierung mit einer 30proz. methanolischen Lösung von Methylamin in Gegenwart eines vorhydrierten PtO_2 -Katalysators bei Atmosphärendruck und Raumtemperatur sollte nach den Erfahrungen bei der reduktiven Aminierung von 1 zu 2 auch hier ein Diastereomergemisch bestehend aus cis-8 und trans-8, liefern (s.S.34).

Die Aufarbeitung erfolgte nach bekannter Methode und lieferte ein Öl, das zur weiteren Reinigung destilliert wurde. Die spektroskopischen Befunde und die Elementaranalyse sichern die Struktur von exo-2-Methyl-5-methylamino-bicyclo-[2.2.2]octan-endo-2-carbonsäuremethylester (8).

Die ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchung der destillierten Probe mit Hilfe von Verschiebungsreagenzien⁷⁹⁾ zeigte, daß auch hier die Isomerenverteilung von 70 % des cis-Diastereo-

meren und 30 % des trans-Isomeren von 8 vorliegt, wobei die Zuordnung cis bzw. trans aus der Ausbeute der anschließenden Cyclisierung zu 2 (Ausbeute 61 %) abgeleitet wurde.

Die so erhaltenen Werte sind also vergleichbar mit denen der reduktiven Aminierung von 1 (s.S.34).



Eine präparative Trennung von 8 in die Diastereomeren gelang nicht. Deshalb wurde das nach Destillation rein erhaltene Aminoestergemisch 8 bei 250°C im Metallbad thermisch zu 2 cyclisiert.

Dabei zeigte sich bei ¹H-NMR-spektroskopischer Verfolgung des Reaktionsverlaufs, daß schon nach 45 Minuten keine weitere Cyclisierung mehr erfolgte.

Aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts ist ersichtlich, daß nicht cyclisierte Produkte zu ca. 30 % neben dem Lactam 2 vorliegen.

Unter der Voraussetzung, daß alles cis-8 cyclisierte, ergibt sich ein Isomerenverhältnis von ca. 70 % cis-8 und 30 % trans-8, also Werte, die die durch Eu(dpm)₃-Messung gemachte Aussage über die Zusammensetzung des Aminoestergemischs bestätigen.

Zur Abtrennung von nicht cyclisiertem Aminoester 8 wurde eine etherische Lösung des Rohprodukts vorsichtig mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt.

Die weitere Reinigung erfolgte durch Destillation. Beide Reinigungsschritte waren mit beträchtlichen Ausbeuteverlusten verbunden; bezogen auf das Aminoestergemisch 8 belief sich die Ausbeute an 2 auf 47 %.

Im IR-Spektrum von 2 (Abb.6) erkennt man bei 1670 cm^{-1} die Lactamcarbonylvalenzschwingung.

Das ^1H -NMR-Spektrum (Abb.7) weist ein Singulett bei 1,16 ppm auf, das den Methylprotonen am C-6 zugeordnet wird, die Protonen der N-Methylgruppe treten bei 2,86 ppm in Resonanz. Das bei 3,44 ppm erscheinende Multiplet wird dem C-3-Brückenkopfproton zugeordnet.

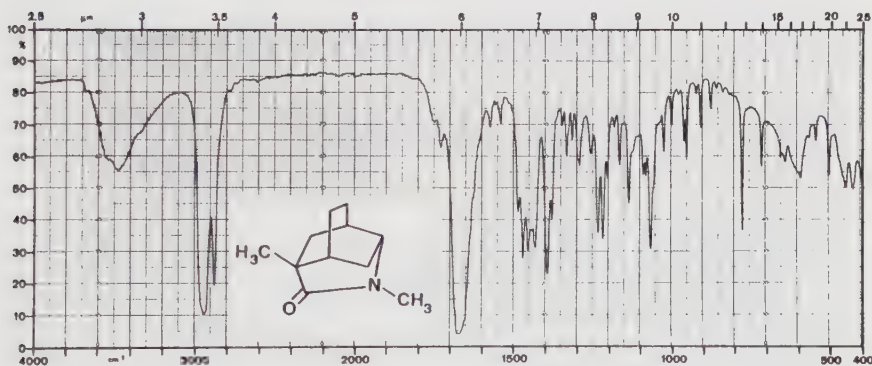


Abb.6: IR-Spektrum von 2 (Film)

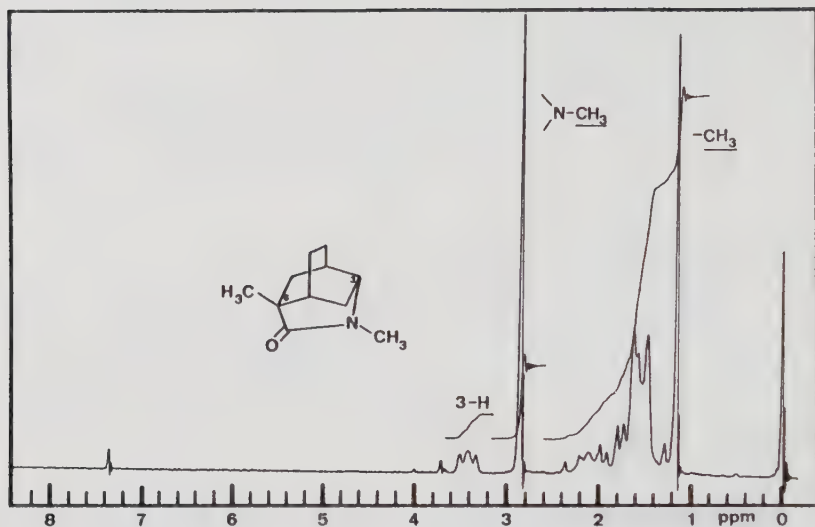
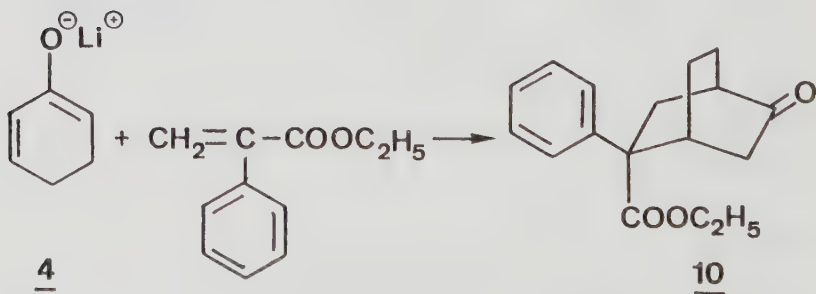


Abb. 7: ^1H -NMR-Spektrum von **2** (CDCl_3)

3.1.1.2.2. Darstellung von 4-Methyl-6-phenyl-4-azatricyclo-
[4.4.0.0^{3,8}]decanon-(5) (**12**)



Die Synthese von 5-Oxo-exo-2-phenyl-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbonsäureethylester (10) erfolgte in Analogie zur Herstellung von 1 und 7 aus dem Dienolat 4 und frisch destilliertem Atropasäureethylester.

Wie schon bei der Herstellung von 7 ist es auch hier vorteilhaft, äquimolare Mengen Lithiumamid und Cyclohexenon-(2) einzusetzen um Nebenreaktionen zu vermeiden.

Die bewährte Aufarbeitung lieferte in 92proz. Ausbeute ein gelb gefärbtes Öl, das sich unzersetzt destillieren läßt. Chromatographische Verfahren (DC und GC), sowie $^1\text{H-NMR}$ -Messungen mit $\text{Eu}(\text{dpm})_3^{79)}$ zeigten, daß nur das eine Diastereomere entstanden war.

Auch bei dieser Reaktion gilt die schon bei der Herstellung von 1 und 7 beobachtete Regio- und Stereoselektivität.

Im IR-Spektrum von 10 (Abb.8) fallen die Carbonylvalenzschwingungen der Keto- und Estergruppe zu einer verbreiterten Absorptionsbande bei 1725 cm^{-1} zusammen.

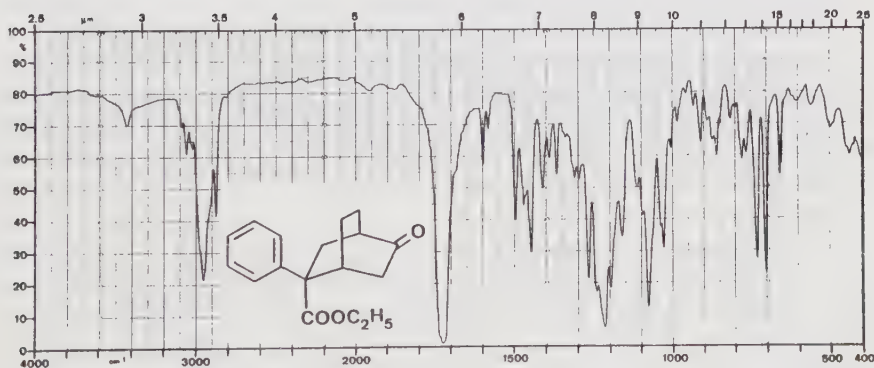


Abb.8: IR-Spektrum von 10 (Film)

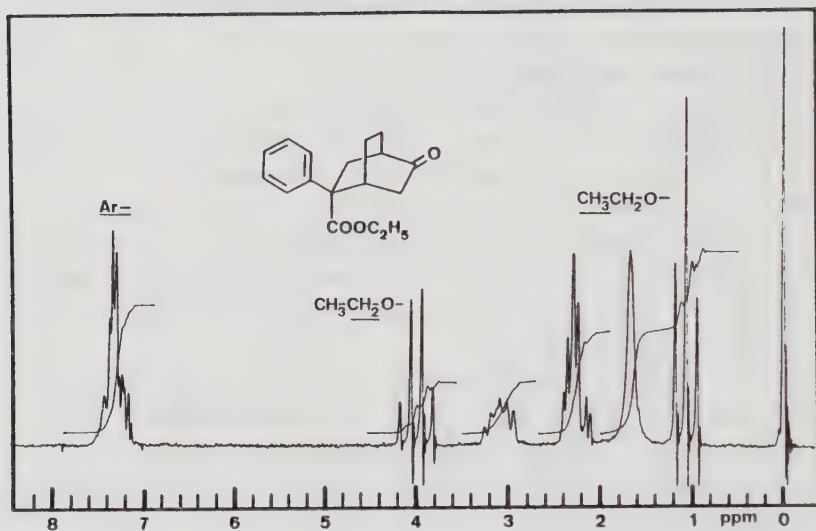
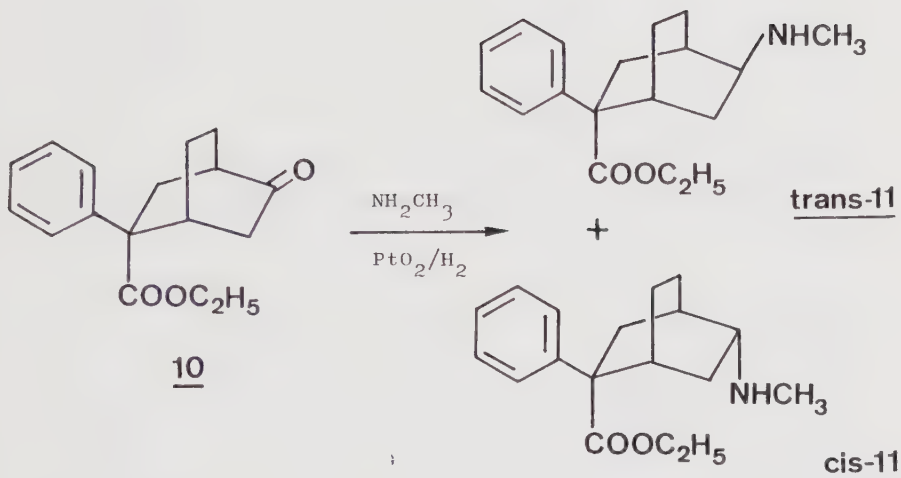


Abb. 9: ^1H -NMR-Spektrum von **10** (CDCl_3)

Das ^1H -NMR-Spektrum von **10** (Abb. 9) zeigt Absorptionen im Aromatenbereich bei 7,1-7,6 ppm.

Die Signale der Ethylestergruppe treten als Quartett bei 4,03 und als Triplett bei 1,05 ppm auf.

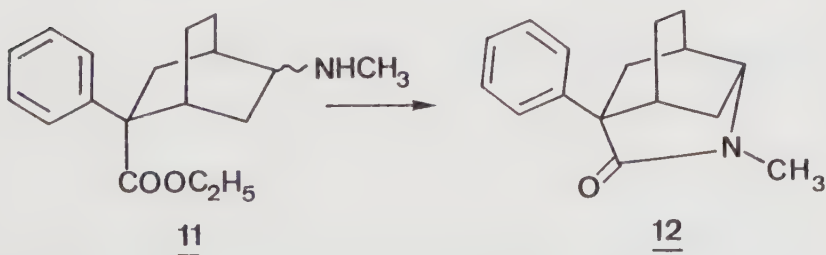
Weitere Zuordnungen sind aus dem erhaltenen 60 MHz-Spektrum nicht ohne weiteres möglich.



Die reduktive Aminierung von 10 verlief in 89proz. Ausbeute nach bewährter Methode.

Die Aufarbeitung durch Destillation ergab ein farbloses Öl, dessen spektrale Daten und Elementaranalyse die Struktur von 11 sichern.

Die Isomerenverteilung von 70 % cis-11 und 30 % trans-11 wurde sowohl durch Messung der Signalfächen im ^1H -NMR-Spektrum nach $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ -Verschiebung⁷⁹⁾ als auch durch die Ausbeute der nachfolgenden Ringschlußreaktion ermittelt. Zusätzlich konnte im Gegensatz zu 2 und 8 im GC eine quantitative Bestimmung des Isomerenverhältnisses durchgeführt werden.



Da die thermischen Cyclisierungen von starker Polymerenbildung begleitet waren, die die Aufarbeitung und Reinigung des Reaktionsprodukts erschwerte, wurde die Ringschlußreaktion des Diastereomergemischs 11 mit Natriummethylat in Methanol durchgeführt⁸²⁾.

Aufarbeitung und Umkristallisation der anfallenden Kristalle zeigte, daß 12 in 55proz. Ausbeute, bezogen auf das Aminoestergemisch 11, entstanden war.

Im IR-Spektrum von 12 (Abb.10) erkennt man die Carbonylvalenzschwingung der Lactamgruppe bei 1655 cm^{-1} .

Im ^1H -NMR-Spektrum von 12 (Abb.11) erscheinen die Protonen der N-Methylgruppe als Singulett bei 2,90 ppm, die 5 Aromatenprotonen als verbreitertes Signal bei 7,35 ppm. Dem Brückenkopfproton am C-3 wird das Multiplett bei 3,52 ppm zugeordnet.

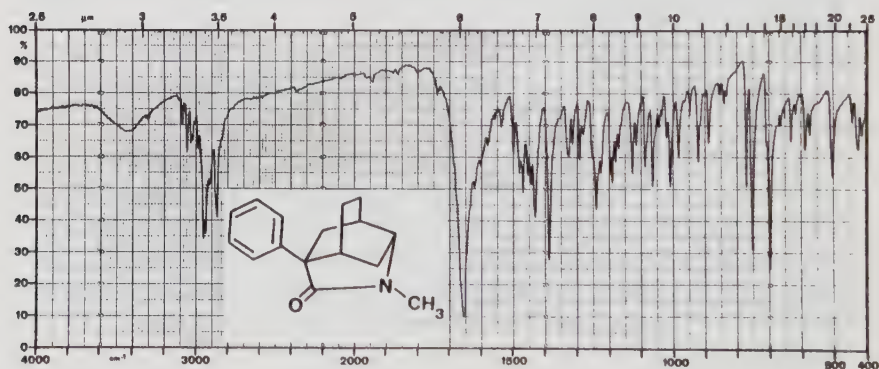


Abb. 10: IR-Spektrum von 12 (KBr)

82) R.J.De FEOAND und P.D.STRICKLER, J.Org.Chem. 28,2915 (1963)

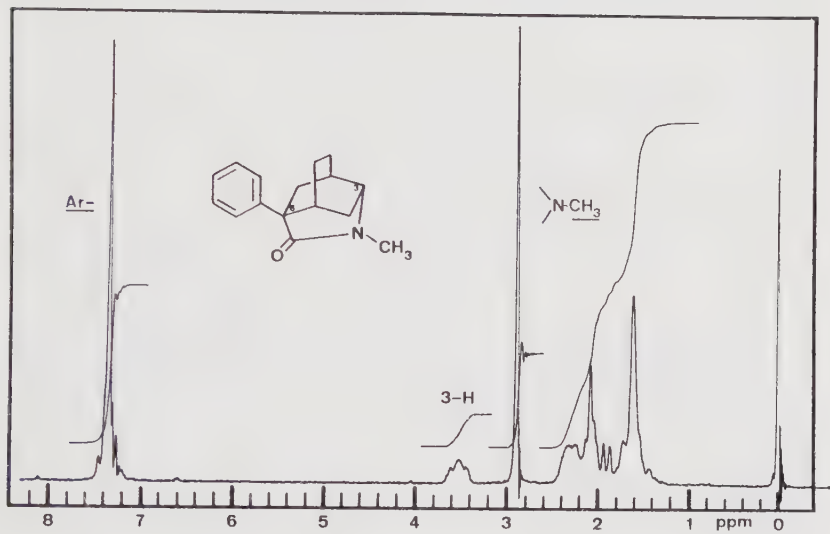
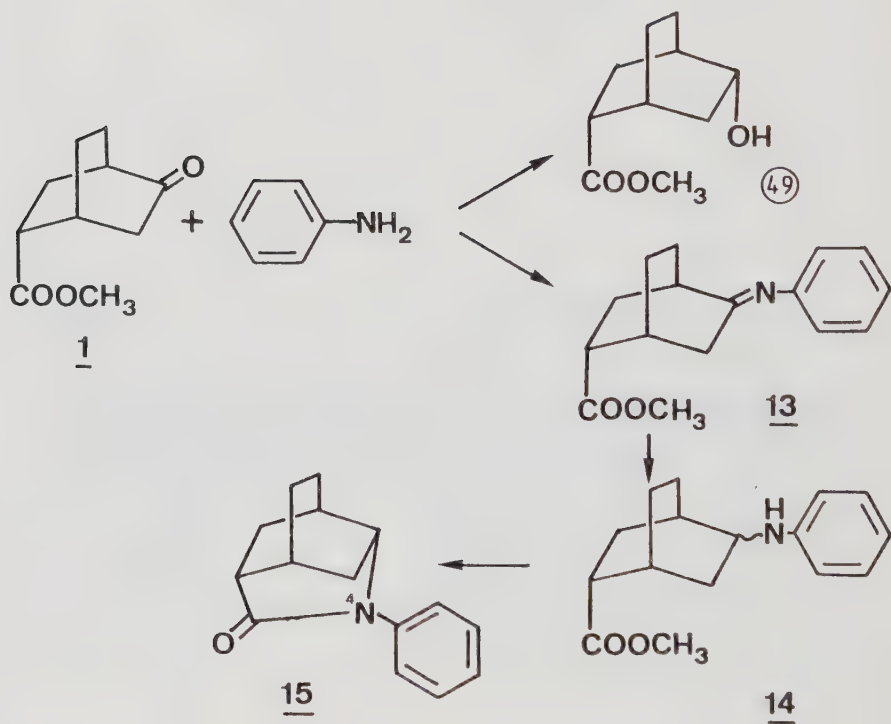


Abb. 11: ^1H -NMR-Spektrum von **12** (CDCl_3)

3.1.1.3. Darstellung von 4-Phenyl-4-azatricyclo-
[4.4.0.0^{3,8}]decanon-(5) (15)



3.1.1.3.1. Darstellung von 5-Phenylimino-bicyclo[2.2.2]-octan-endo-2-carbonsäuremethylester (13)

Bei der reduktiven Aminierung des bicyclischen Ketoesters 1 mit dem schwach basischen Anilin als Aminkomponente in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff zum Anilinoester 14 wäre zu befürchten gewesen, daß als Konkurrenzreaktion die Bildung des Hydroxyesters (49) erfolgt, da die Umsetzung des aromatischenamins mit der Ketogruppe von 1 nicht rasch genug ablief⁸³⁾.

Um Schwierigkeiten, wie unerwünschte Reduktion anderer funktioneller Gruppen, Kernhydrierung und Katalysatorvergiftung, weitmöglichst zu vermeiden, wurde das Ketimin 13 synthetisiert und erst dieses hydriert.

Zur Bildung solcher Ketimine ist bei erhöhter Temperatur und in Gegenwart von Kondensationsmitteln gearbeitet worden.

In einem Vorversuch zur Bildung von 13 wurde eine Mischung von 1 und Anilin im Überschuß bei 10 Torr in siedendem Wasserbad erhitzt und auf diese Weise das entstehende Reaktionswasser aus dem Gleichgewicht entfernt. Nach Abdestillieren überschüssigen Anilins und nicht umgesetzten Ausgangsesters 1 zeigte die Untersuchung des Rohprodukts, daß 13 in nur 26proz. Ausbeute entstanden war.

Bessere Ergebnisse lieferte das Verfahren von TAGUCHI⁸⁴⁾, der zur Herstellung von Iminen als wasserentziehendes Mittel und Katalysator Molekularsiebe verwendet hat.

Analog zu diesen Arbeitsvorschriften⁸⁵⁾ konnte nach Destillation das Anil 13 in 56proz. Ausbeute erhalten werden.

83) W.SCHNEIDER und K.LEHMANN, in: Methodicum Chemicum, Bd.6, S.536ff., G.Thieme-Verlag, Stuttgart 1974

84) K.TAGUCHI und F.H.WESTHEIMER, J.Org.Chem. 36, 1570(1971)

85) S.J.LAW, D.H.LEWIS und R.F.BORNE, J.Heterocycl.Chem. 15, 273(1978)

Da das anfallende Öl noch mit wenig Ketoester 1 verunreinigt war, mußte die Destillation wiederholt werden.

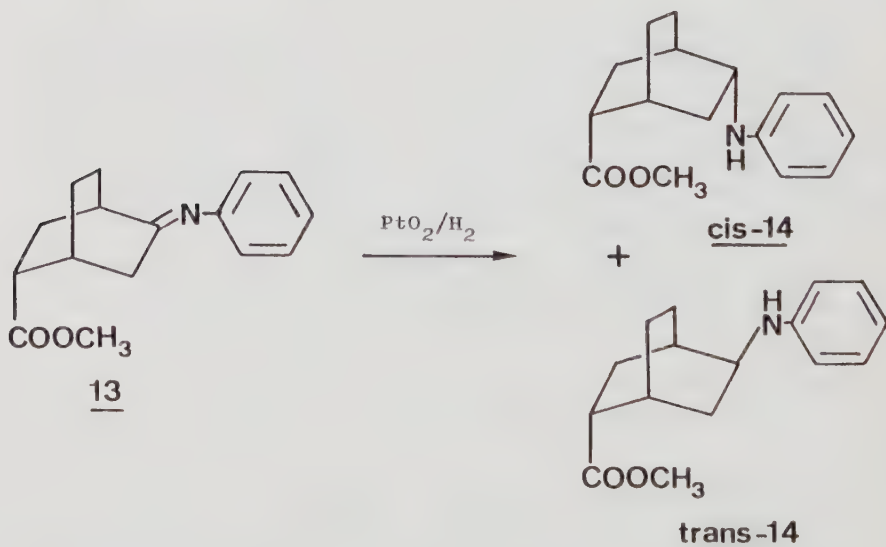
Die erhaltenen spektralen Daten (IR und $^1\text{H-NMR}$) sichern die Struktur von 13.

Da 13 wie viele andere Anile hydrolyseempfindlich ist⁸⁶⁾, wurde auf eine Elementaranalyse verzichtet und die destillierte Probe sofort weiterverarbeitet.

3.1.1.3.2. Katalytische Hydrierung des Imins 13

Das destillierte Imin 13 wurde in wasserfreiem Methanol gelöst und bei Atmosphärendruck in Gegenwart von PtO_2 -Katalysator hydriert.

Bei Aufarbeitung fiel 5-Phenylamino-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbonsäuremethylester (14) in 91proz. Ausbeute als Öl an.

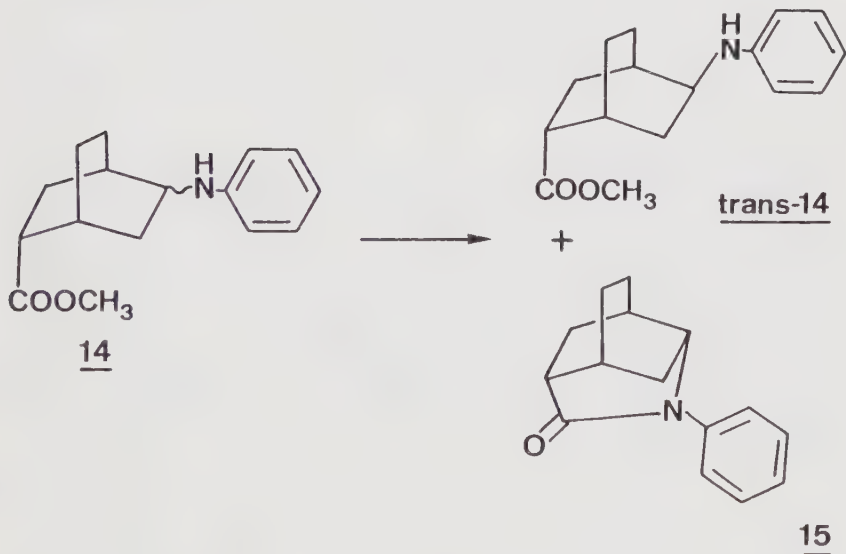


86) A. BRUYLANTS und E. FEYMANTS-de MEDICIS, in: S. PATAI, The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond, S. 468ff., Interscience Publishers, New York 1970

Da katalytische Hydrierungen von Anilen erwartungsgemäß nicht stereoselektiv verlaufen⁸⁷⁾, war zu vermuten, daß auch hier ein Diastereomerengemisch entstanden war. GC-Untersuchungen zeigten, daß ein Gemisch aus zwei Substanzen im Verhältnis 70:30 vorlag.

3.1.1.3.3. Cyclisierung von 14 zum Lactam 15

Das Diastereomerengemisch aus cis-14 und trans-14 wurde ohne vorherige Trennung in die Epimeren zur Cyclisierung eingesetzt.



87) J.R.BULL, D.G.HEY, G.D.MEAKINS und E.E.RICHARDS,
J.Chem.Soc.(C) 1967, 2077

Der Ringschluß mit Alkalialkoholat in Methanol, wie schon zur Cyclisierung von Anilinoestern zu Lactamen verwendet⁸⁸⁾, führte nicht zur Bildung von 15.

Deshalb wurde in einer kleinen Destillationsapparatur das ölige Gemisch 14 4 Stunden lang im Metallbad auf 250-270°C erhitzt.

GC-Untersuchung dieses Reaktionsansatzes zeigte, daß neben unumgesetztem Edukt - vermutlich trans-14 - eine neue Verbindung entstanden war.

Bei Aufarbeitung blieben schmierige Kristalle zurück; mehrmaliges Umkristallisieren aus Essigester lieferte 15 als weiße Kristalle.

Da die Ausbeute 60 %, bezogen auf das Anilinoestergemisch, betrug, kann nachträglich der Hauptpeak im GC von 14 dem cis-Produkt 14 zugeordnet werden.

Im IR-Spektrum von 15 (Abb.12) ist bei 1670 cm⁻¹ die intensive Bande der Lactam-Carbonylvalenzschwingung zu erkennen.

Im ¹H-NMR-Spektrum von 15 (Abb.13) erscheint das Brückenkopfproton am C-6 als Multiplett bei 2,82 ppm, während das Proton am C-3 durch den Einfluß des Phenylrests gegenüber dem entsprechenden Proton in Verbindung 3 um 40 Hz nach tieferem Feld zu 4,16 ppm verschoben registriert wird. Das Integral über den Aromatenprotonen, die als verbreitertes Signal bei 7,3 ppm auftreten, entspricht 5 Protonen. Die restlichen Protonen des Tricyclus treten zwischen 1,38 und 2,45 ppm in Resonanz.

88) P.G.GASSMAN und R.L.PARTON, J.Chem.Soc., Chem.Commun.
20,694(1977)

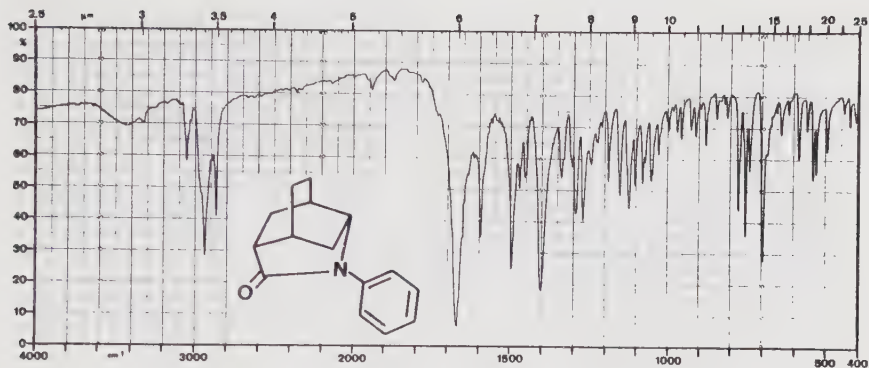


Abb. 12: IR-Spektrum von 15 (KBr)

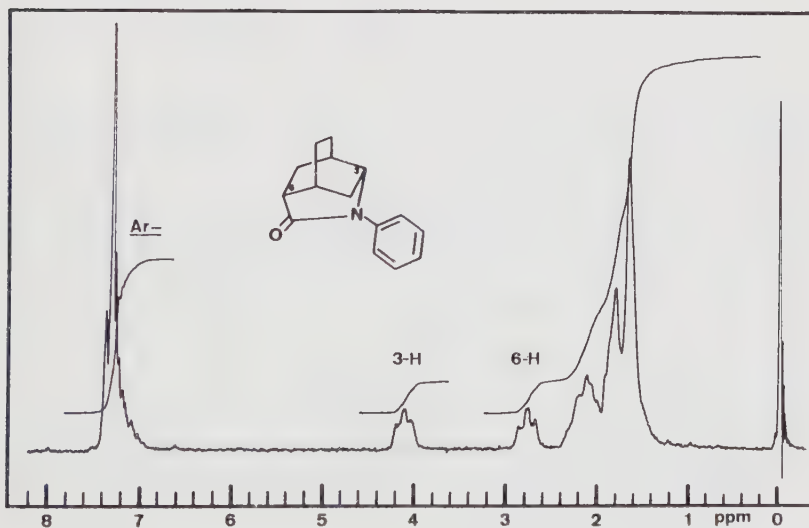


Abb. 13: ^1H -NMR-Spektrum von 15 (CDCl_3)

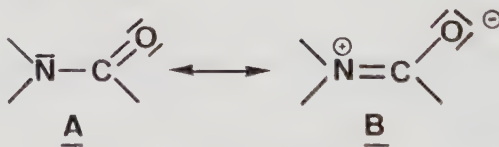
3.1.1.4. Zusammenfassung der Abschnitte 3.1.1.1. bis 3.1.1.3.

Mit der Synthese dieser verschiedenartig substituierten 4-Azatwistanone-(5) stehen nun Verbindungen zur Verfügung, die für die Reduktion zu den entsprechenden 4-Azatwistanen geeignet sind.

Sowohl die Lactame als auch die tricyclischen Amine kommen als Ausgangsprodukte für die Untersuchung des α -Carbinol-Problems in Betracht (s.Schema 5, S.22).

Die getwistete Geometrie und Starrheit des Twistangerüsts sollte Auswirkungen auf das Verhalten und die Reaktivität der Amidgruppe der Lactame zeigen.

Die Amidgruppe kann unter Voraussetzung der planaren Lage aller Atome dieser Gruppierung in einer Ebene nach PAULING als ein Resonanzhybrid der beiden mesomeren Grenzformeln A und B aufgefaßt werden⁸⁹⁾.



Dabei hängt der relative Beitrag der beiden mesomeren Strukturen von der Umgebung ab.

Aus Modellbetrachtungen am Twistangerüst wird verständlich, daß die maximale Überlappung zwischen den Orbitalen des Carbonyl- π -Systems und des freien Elektronenpaares am Stickstoff nicht mehr möglich ist.

Demzufolge sollte hier infolge der Abweichung von der Planarität die Struktur A bevorzugt werden.

Aus der Lage der Carbonylvalenzschwingung im IR-Spektrum kann das Ausmaß der Abweichung von der Planarität abgeschätzt werden⁷⁰⁾.

89) L.PAULING, in: Die Natur der chem.Bindung, 3.verb.Auflage, S.267, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1968

Aus hohen Carbonylfrequenzen kann auf schwachen mesomeren Valenzausgleich (hoher Anteil von A) geschlossen werden, tiefe Frequenzlage wird als Anzeichen für einen größeren Beitrag der Grenzstruktur B angesehen⁹⁰⁾.

Die folgenden Tabelle 1 (s.S.56) soll das verdeutlichen.

Durch Vergleich der Carbonyl-Absorptionsfrequenzen des mesomeriefähigen Lactams (50) mit dem völlig mesomeriebehinderten Chinuclidon-(2) (51) läßt sich entnehmen, daß in 4-Azatwistanonen-(5) eine, wenn auch eingeschränkte, Mesomerie möglich ist.

Dabei spielt für deren Ausmaß an diesem Gerüst die Substitution am C-6-Brückenkopf¹ offenbar keine große Rolle.

Bei Ersatz der N-Methyl- durch die N-Phenylgruppe wird eine Verschiebung zu höheren Wellenzahlen beobachtet.

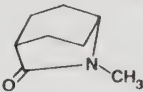
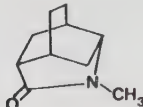
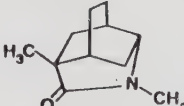
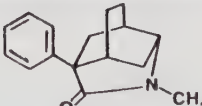
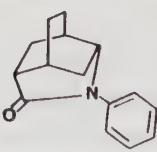
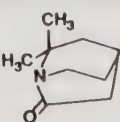
Sowohl Stickstoff als auch Sauerstoff können in Amiden als Protonenakzeptoren auftreten.

Die bevorzugte Protonierung bei mesomeriefähigen Amiden am Sauerstoff ist durch IR-Spektroskopie und ¹H-NMR-Spektroskopie nachgewiesen worden⁹¹⁾. Eine Protonierung am Stickstoff, wie sie beim völlig mesomeriebehinderten Lactam (51) erfolgt, müßte mit dem Verlust des Imoniumanteils verbunden sein; die Folge wäre eine Verschiebung der Lactam-Carbonylbande in den höheren Frequenzbereich.

Bei Protonierung am Stickstoff des 4-Azatwistanons-(5) 2 ist das Produkt 3a, bei Protonierung am Sauerstoff das Produkt 3b zu erwarten.

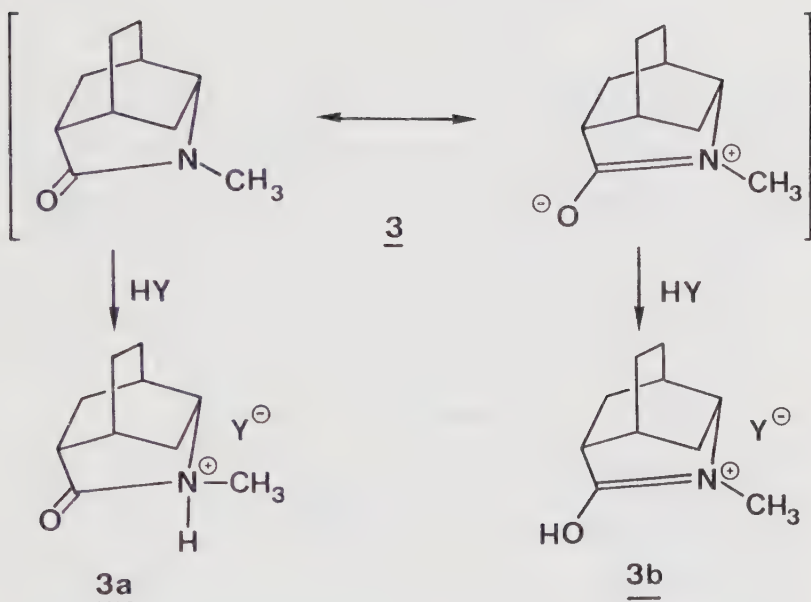
90) R.GOMPPER, Chem.Ber. 93,198(1960)

91) R.B.HOMER und C.D.JOHNSON, in: J.ZABICKY, The Chemistry of Amides, S.188ff., Interscience Publishers, New York 1970

	Lactam	Film	ν_{CO} (cm^{-1})			Lit.
			CCl_4	CHCl_3	KBr	
(50)		-	1658	1650	1656	59,62a)
3		1675	1680	1660	-	70)
2		1670	1680	1658	-	-
<u>12</u>		-	1680	1655	1655	-
<u>15</u>		-	1690	1668	1670	-
(51)		-	1762	-	-	92)

Tab.1: Vergleich der Carbonyl-Absorptionsfrequenzen
verschiedener überbrückter Lactame

92) H.PRACEJUS, M.KEHLEN, H.KEHLEN und H.MATSCHINER,
Tetrahedron 21,2257(1965)



Aus einer Lösung des öligen Lactams 3 in wasserfreiem Ether fielen bei Versetzen mit etherischer Chlorwasserstoffsäure weiße Kristalle aus, die sich als äußerst hygroskopisch erwiesen. Eine zuverlässige Aussage über den Protonierungsort aus dem IR-Spektrum läßt sich deshalb nicht treffen.

Die Röntgenstrukturanalyse⁹³⁾ von 4-Azatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]-decanon-(5) zeigt, daß der Torsionswinkel der Amidgruppe 14,5° beträgt.

93) S.R.RAMAKUMAR, K.VENKATESAN und H.P.WEBER, Helv.Chim. Acta 60,1691(1977)

3.1.2. Umsetzungen der Lactame 3, 12 und 15 mit lithi- organischen Reagenzien

Wie aus dem Schema 4 (s.S.21) deutlich wird, können cycli-
sche α -Carbinolamine auf reduktivem Weg u.a. durch Umsetzung
von Lactamen mit metallorganischen Verbindungen entstehen.

Die Umsetzung monocyclischer Lactame verschiedener Ring-
größe wurde von LUKES⁹⁴⁾ ausführlich untersucht.

Lithiumorganische Verbindungen reagieren dabei prinzipiell
ähnlich wie die magnesiumorganischen Reagenzien, haben ihnen
gegenüber aber einige Vorteile, z.B. sind sie im allgemeinen
reaktionsfähiger und liefern bessere Ausbeuten, zudem ist
die Aufarbeitung oft sauberer und bequemer⁹⁵⁾.

Die Umsetzung verschiedener bi- und polycyclischer Lactame
mit lithiumorganischen Verbindungen wurde auch in unserer
Arbeitsgruppe schon mehrfach beschrieben^{62a,68,96)}.

Ausführliche Untersuchungen mit verschiedenen Reagenzien
am 1-Azatricyclo[6,3,1.0^{6,11}]dodecanon-(12) (52), einem über-
brückten tricyclischen Isochinuclidon, wurden von THON^{65,67a)}
vorgenommen.

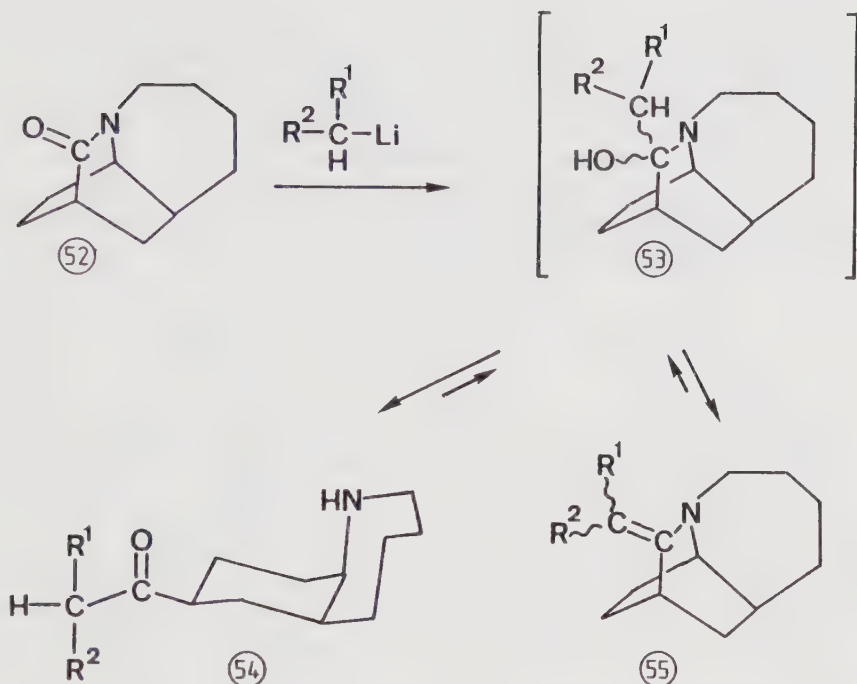
Er konnte das intermediäre α -Carbinolamin (53) nicht fassen,
aus dem Gleichgewicht der verschiedenen Folgeprodukte (54)
und (55) wird aber auf seine Anwesenheit zurückgeschlossen.

Bei Umsetzung mit solchen Reagenzien, die kein α -Wasserstoff-
atom besitzen (z.B. Phenyllithium, tert. Butyllithium), war
die Folgereaktion zum Enamin (55) nicht möglich, als einziges
Reaktionsprodukt wurde die ringgeöffnete Aminoketonform (54)
erhalten.

94) R.LUKES und O.GROSSMANN, Collect.Czech.Chem.Comm. 8,
533(1936) und nachfolgende Arbeiten

95) G.E.COATES, in: Organo-Metallic Compounds, Second Edition,
S.3, J.Wiley and Sons, New York 1960

96) U.QUAST, Dissertation, Freiburg, in Vorbereitung



Analoge Umsetzungen am 4-Azatwistanon-(5)-System, einem überbrückten, im Gegensatz zu (52) gespannten Isochinclidon, sollten die Beantwortung der Fragen zulassen, die sich aus den spezifischen Eigenschaften dieser Verbindungsklasse ergeben.

Ebenso wie beim oben erwähnten tricyclischen Lactam (52) ist auch hier eine Folgereaktion des α -Carbinolamins - die endocyclische Enaminbildung - aus sterischen Gründen nicht möglich⁹⁷⁾.

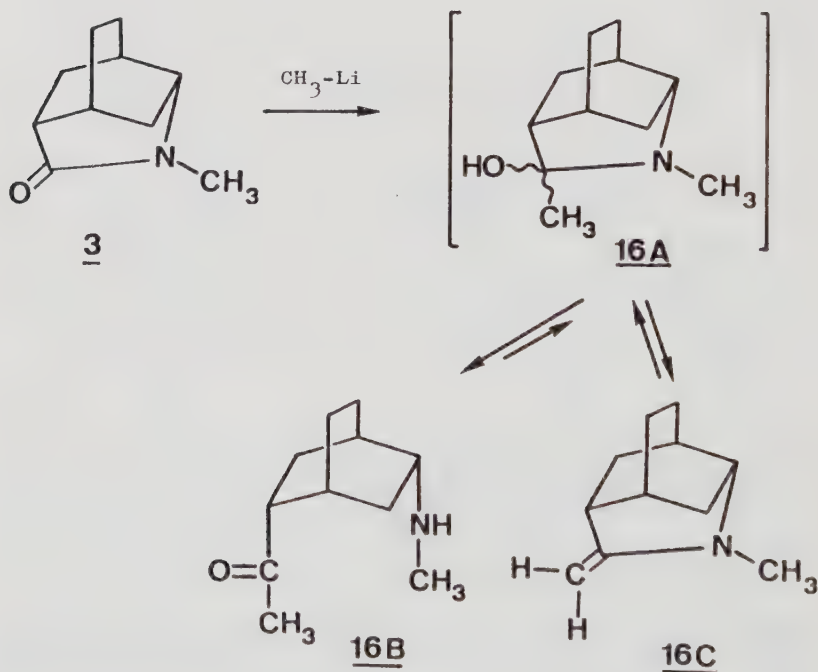
97) a) G.KÖBRICH, Angew.Chem. 85,494(1973)

b) F.S.FACETT, Chem.Rev. 47,219(1950)

3.1.2.1. Umsetzung des Lactams 3 mit Methyllithium

Die Umsetzung von 3 mit einem Überschuß an frisch bereitetem Methyllithium in wasserfreiem Ether⁹⁸⁾ erfolgte durch 5stündiges Erhitzen unter Rückfluß und Argon als Schutzgas.

Die Aufarbeitung in beschriebener Weise⁶⁵⁾ lieferte ein dunkles Öl, das sich nur unter recht hohen Ausbeuteverlusten destillieren ließ. Dieses farblose Öl verfärbte sich nach einiger Zeit wieder dunkel.



98) C.H.De PUY, G.M.DAPPEN, K.L.EILERS und R.A.KLEIN,
J.Org.Chem. 29,2813(1964)

Da vermutlich aus sterischen Gründen polycyclische Verbindungen mit Piperidon-(2)-System im Gegensatz zu monocyclischen Piperidon-(2)⁹⁴⁾ im allgemeinen mit nur einem Mol metallorganischer Verbindung reagieren⁹⁹⁾, war zu erwarten, daß als einziges Produkt der Reaktion von 3 mit Methyllithium das α -Carbinolamin 16A bzw. seine möglichen Folgeprodukte gebildet wurden.

Wie die Übersicht (s.S. 19) zeigt, kommen für Folgereaktionen des α -Carbinolamins 16A hauptsächlich 2 Wege in Frage:

1. Ringöffnung zum Aminoketon 16B
2. Wasserabspaltung zum Enamin 16C mit exocyclischer Doppelbindung.

Das IR-Spektrum (Abb. 14) der destillierten Base zeigt eine starke Bande bei 1700 cm^{-1} , die der Carbonylgruppe des Aminoketons 16B zuzuordnen ist. Das Vorhandensein des Enamins 16C kann ausgeschlossen werden, da weder die für endständige Methylengruppen charakteristische C-H-Valenzschwingung¹⁰⁰⁾, noch die C=C-Valenzschwingungsbande¹⁰¹⁾ im 6μ -Bereich festgestellt wird. Insgesamt konnte aus dem IR-Spektrum gefolgert werden, daß das erhaltene basische Produkt lediglich das Aminoketon 16B enthielt.

99) K.WINTERFELD und P.PETKOW, Chem.Ber. 82, 156 (1949)

100) K.NAKANISHI, in: Infrared Absorption Spectroscopy-Practical, S.24, Holden-Day Inc., San Francisco und Nankodo Company Lim., Tokyo 1962

101) S.K.MALHOTRA, in: A.G.COOK, Enamines: Synthesis, Structure and Reactions, S.38, M.Dekker, New York und London 1969

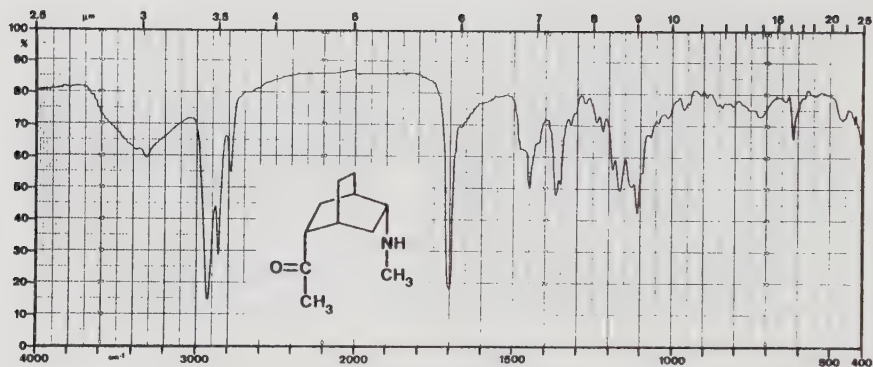


Abb. 14: IR-Spektrum von 16B (Film)

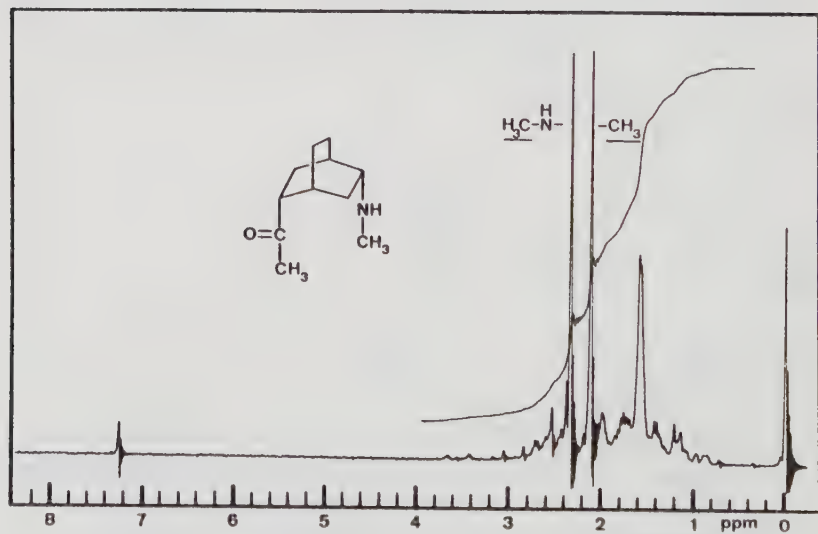


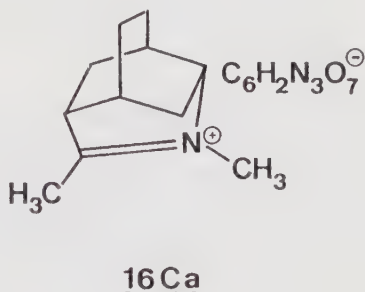
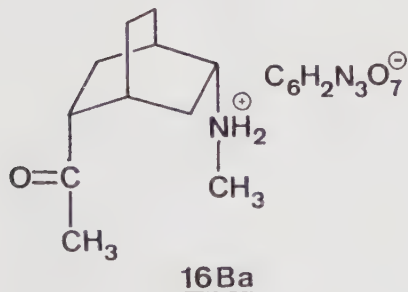
Abb. 15: ^1H -NMR-Spektrum von 16B (CDCl_3)

Im ^1H -NMR-Spektrum von 16B (Abb.15) erscheinen die Protonen der Methylgruppe der Methylketongruppierung bei 2,12 ppm. Das Singulett bei 2,34 ppm wird den Methylprotonen der Methylaminogruppe zugeordnet. Im Bereich, in dem normalerweise die Signale der Protonen exocyclischer Enamine auftreten, wird keine Resonanz festgestellt.

Das Signal des mit D_2O austauschbaren NH-Protons liegt verdeckt unter dem Multipllett bei 1,4 ppm.

Das ^1H -NMR-Spektrum liefert also zusätzliche Hinweise, daß weder die α -Carbinolaminform 16A noch das Enamin 16C in nachweisbaren Mengen vorliegen.

Für eine mögliche Isomerisierung der Methylketongruppe liegen keine Anzeichen vor.

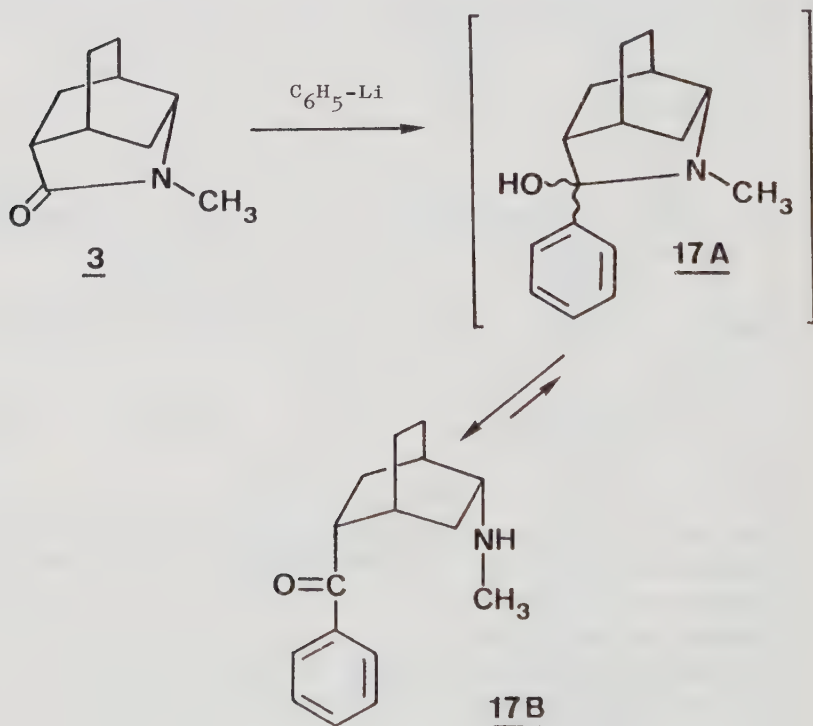


Während mit Perchlorsäure kein kristallines Salz erhalten werden konnte, entstand mit Pikrinsäure quantitativ das Aminoketonsalz 16Ba, wie durch IR-Spektren und Elementaranalyse bewiesen wurde.

Ein Imoniumsals der Struktur 16Ca wurde nicht beobachtet; das spricht gegen eine Amin-Carbonyl-Wechselwirkung.

3.1.2.2. Umsetzung des Lactams 3 mit Phenyllithium

Bei Umsetzung des Lactams 3 mit einem Mol lithiumorganischer Reagenzien, die am α -C-Atom keinen Wasserstoff tragen, können sich aus den zunächst entstehenden α -Carbinolaminen durch Prototropie die entsprechenden Aminoketone bilden, da, wie schon erwähnt, Enaminbildung zum Brückenkopf hin nicht eintreten kann⁹⁷⁾.



Das Lactam 3 wurde mit einem Überschuß an Phenyllithium in Benzol/Ether in üblicher Weise umgesetzt.

Nach der Hydrolyse des dabei gebildeten Komplexes mit verd. Salzsäure und Entfernen der Neutralstoffe wurde aus der wieder alkalisch gestellten wäßrigen Phase das Reaktionsprodukt mit Ether extrahiert.

Das nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende gelbe Öl wurde im Kugelrohr destilliert.

Das so erhaltene farblose Produkt weist im 6μ -Bereich des IR-Spektrums (Abb.16) nur eine einzige scharfe Bande bei 1675 cm^{-1} auf. Die bei 3320 cm^{-1} sichtbare Bande wird der NH-Valenzschwingung zugeordnet.

Bei Aufnahme des IR-Spektrums in verschiedenen Lösungsmitteln ändert sich die Lage der Carbonylvalenzschwingung nur wenig.

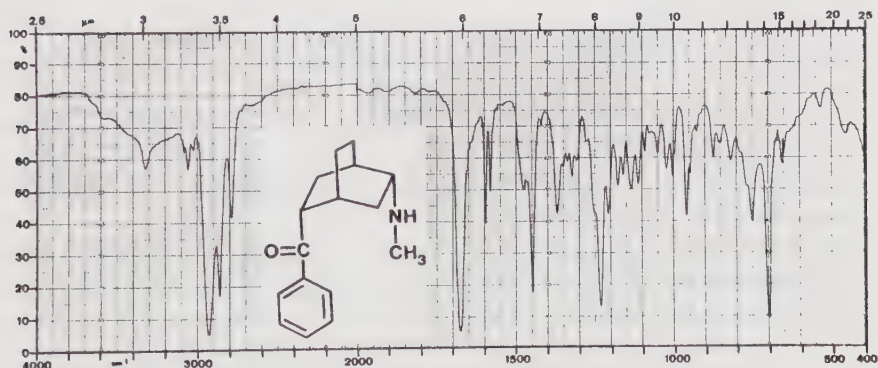


Abb.16: IR-Spektrum von 17B (Film)

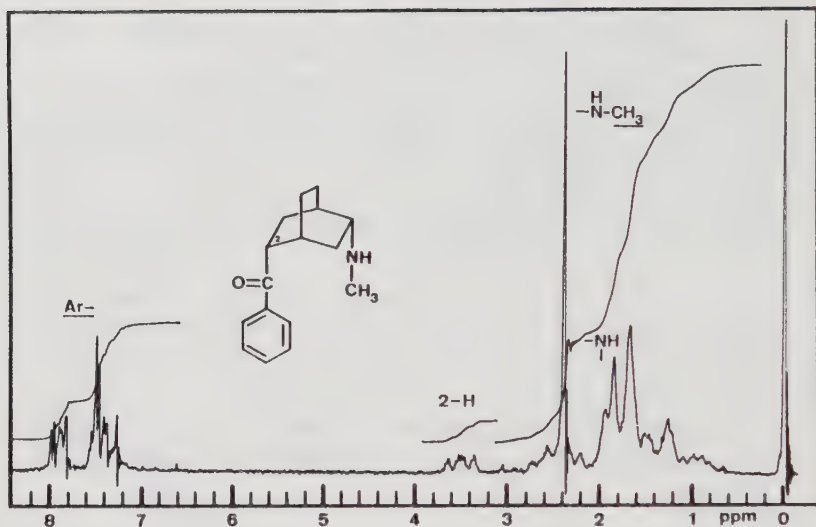


Abb.17: ^1H -NMR-Spektrum von 17B (CDCl_3)

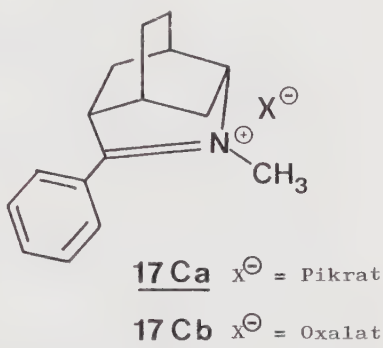
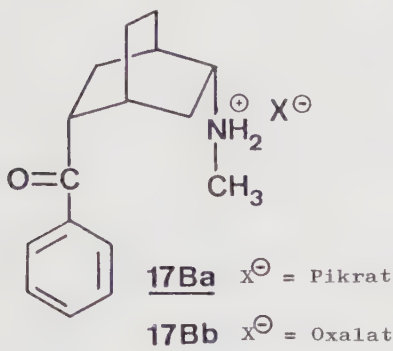
Im ^1H -NMR-Spektrum (Abb.17) werden die Aromatenprotonen zwischen 7,3 und 8 ppm registriert. Die beobachtete Entschirmung der ortho-Protonen des Phenylrings kommt durch den Einfluß der Carbonylgruppe¹⁰²⁾ zustande.

Das bei 3,5 ppm auftretende Multiplett wird dem C-2-Proton zugeordnet, das sich in Nachbarschaft zur Benzoylgruppe befindet (vergl. auch Abb.21, S.82).

Die N-Methylprotonen absorbieren als Singulett bei 2,4 ppm. Bei 1,84 ppm erscheint das mit D_2O austauschbare NH-Proton. Sowohl das IR- als auch das ^1H -NMR-Spektrum zeigen, daß als einziges faßbares Reaktionsprodukt das Aminoketon 17B entstanden war.

102) H.GÜNTHER, in: NMR-Spektroskopie, S.80, G.Thieme-Verlag, Stuttgart 1973

Das Pikrat 17Ba und das Hydrogenoxalat 17Bb konnten kristallin erhalten werden. In ihren IR-Spektren erscheinen die Carbonylabsorptionen bei nahezu gleicher Wellenlänge wie die Absorption der Ketogruppe der Base 17B. In Übereinstimmung mit den Elementaranalysen wird deutlich, daß nur die Aminoketonsalze, nicht aber die Imoniumsalze 17Ca bzw. 17Cb, gebildet werden.

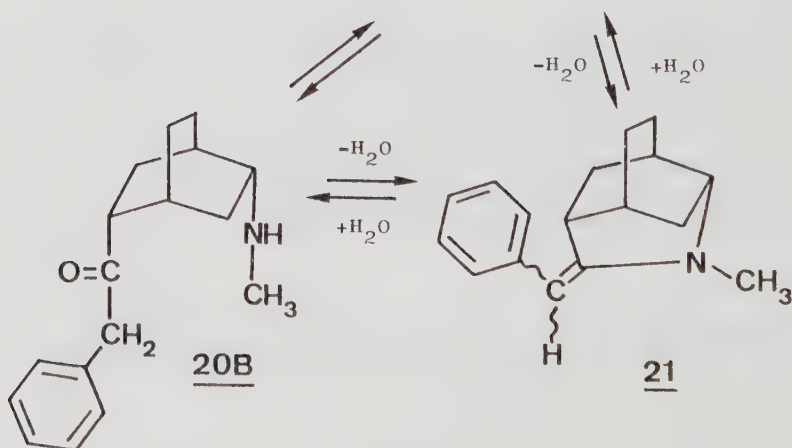
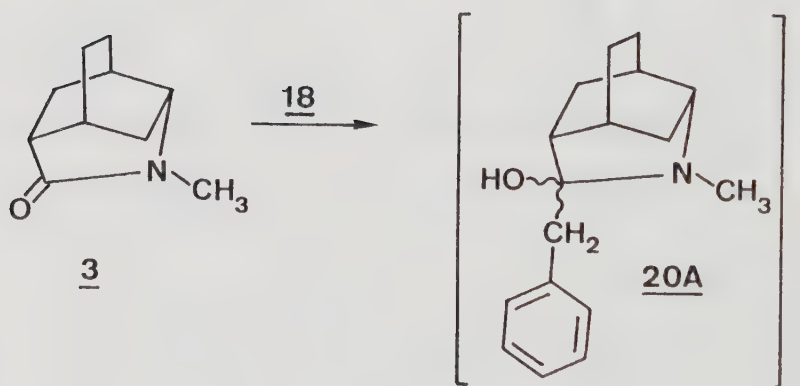
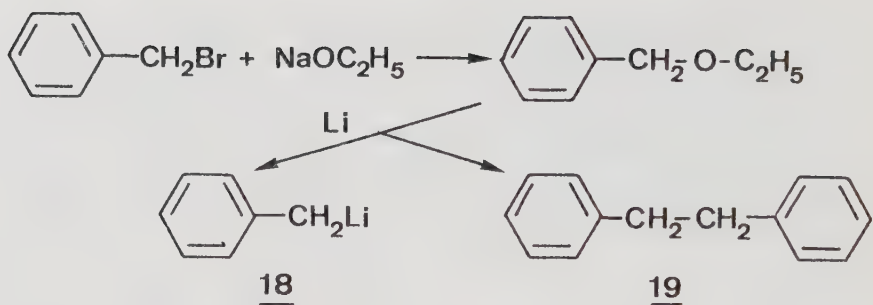


3.1.2.3. Umsetzung des Lactams 3 mit Benzyllithium

Bei dieser Reaktion sollte Enaminbildung zumindest teilweise beobachtet werden, da im Produkt ein konjugiertes System ausgebildet werden kann.

Das Reagenz 18 wurde nach GILMAN aus Benzylethylether mit metallischem Lithium hergestellt. Als Nebenprodukt wird die Entstehung von Dibenzyl (19) beschrieben¹⁰³⁾.

103) H.GILMAN und G.L.SCHWEBKE, J.Org.Chem. 27, 4259 (1962)



Eine Lösung des Lactams 3 in wasserfreiem Ether wurde mit dem so bereiteten Reagenz umgesetzt.

Die Zersetzung des gebildeten Komplexes erfolgte mit verd. Salzsäure, aus der sauren Lösung konnte Dibenzyl (19) ausgeschüttelt werden.

Das Reaktionsprodukt 20 wurde anschließend aus alkalischem Milieu mit Ether extrahiert.

Das IR-Spektrum des öligen braunen Rohprodukts zeigte bei 1705 cm^{-1} eine starke Carbonyl- und bei 3350 cm^{-1} eine breite NH-Absorption, also Banden, die für das Vorliegen der Aminoketonform 20B sprachen; für das Vorhandensein deutlicher Anteile von 5-Benzyliden-4-methyl-4-azatricyclo-[4.4.0.0^{3,8}]decan (21) lagen dagegen keine Hinweise vor.

Im ¹H-NMR-Spektrum des basischen Rohprodukts (Abb.18) wurden die Signale für die Benzylmethylenprotonen bei 3,72 ppm registriert.

Im Bereich, in dem normalerweise das Vinylprotonensignal der Benzylidengruppe eines Enamins erscheinen müßte, wird keine Resonanz beobachtet. Auch die Tatsache, daß das Signal der N-Methylprotonen als Singulett bei 2,34 ppm erscheint, bestätigt zusammen mit den Daten des IR-Spektrums, daß das Rohprodukt überwiegend aus ringgeöffnetem Aminoketon 20B besteht.

Für ein gleichzeitiges Auftreten des α -Carbinolamins 20A ergaben sich aus beiden Spektren keine Indizien.

Das nach Kugelrohrdestillation unter hohem Ausbeuteverlust erhaltene farblose Reaktionsprodukt unterschied sich spektroskopisch deutlich von dem Rohprodukt:

Das IR-Spektrum (Abb.19), das sofort nach der Destillation aufgenommen wurde, zeigt neben der nunmehr relativ schwachen Carbonylabsorption bei 1705 cm^{-1} eine neue starke Bande bei 1628 cm^{-1} , die der C=C-Valenzschwingung des Enamins 21 zuzuschreiben ist.

Die schwache NH-Schwingung erscheint bei 3340 cm^{-1} . Aus diesen Beobachtungen ergibt sich, daß unter den Bedingungen der Destillation (150°C) Wasserabspaltung aus dem Aminoketon 20B erfolgte und das Enamin 21 entstanden war.

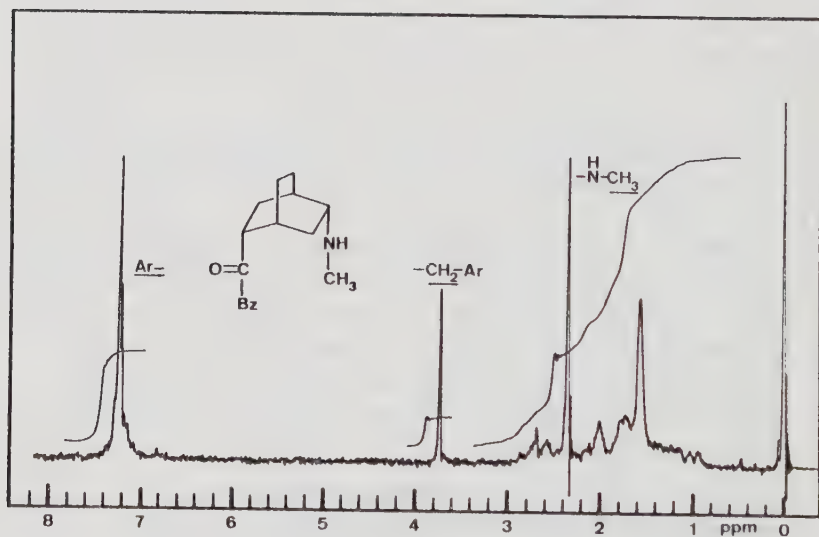


Abb. 18: ^1H -NMR-Spektrum von 20B (Rohprodukt; CDCl_3)

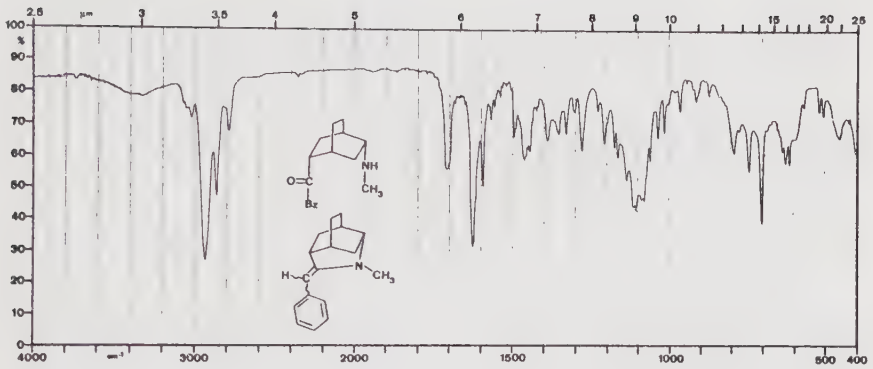


Abb. 19: IR-Spektrum von 20B und 21 (Film)

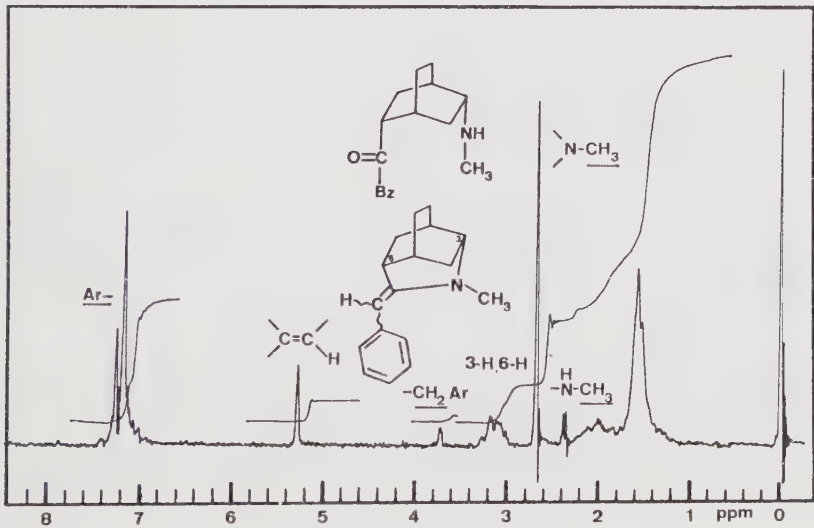


Abb. 20: ^1H -NMR-Spektrum von 20B und 21 (CDCl_3)

Aus dem ^1H -NMR-Spektrum der frisch destillierten Probe (Abb.20) sollte eine quantitative Erfassung der vorliegenden Mengenverhältnisse von Aminoketon 20B und Enamin 21 möglich sein. Der Vergleich entsprechender Signale mit dem Spektrum des Rohprodukts (Abb.18) macht deutlich, daß das Aminoketon 20B nur noch in geringen Mengen neben dem Enamin 21 vorliegt.

Die Aromatenprotonen treten bei 7,0-7,4 ppm in Resonanz, das Vinylproton erscheint als Singulett bei 5,28 ppm. Wie schon im Rohprodukt werden die Methylenprotonen der Benzylgruppe von 20B bei 3,72 ppm registriert.

Die Brückenkopfprotonen am C-3 und C-6 des tricyclischen Enamins erscheinen als Multiplett bei 3,14 ppm. Die Protonen der N-Methylgruppe von 21 treten bei 2,7, die von 20B bei 2,34 ppm auf.

Aus dem Verhältnis der Integrale dieser letztgenannten Signale kann die quantitative Zusammensetzung des Gemischs berechnet werden; es ergibt sich ein Verhältnis von 85 % 21 und 15 % Aminoketon 20B.

Mit Hilfe der Elementaranalyse war eine zusätzliche Möglichkeit vorhanden, die Mengenverhältnisse zu bestimmen. Dabei unterscheiden sich besonders die Kohlenstoffwerte der reinen Verbindungen.

Die Elementaranalyse der Probe, aus der auch die Spektren hergestellt worden waren, ergab Übereinstimmung mit dem spektroskopisch ermittelten Ergebnis innerhalb der Fehlergrenzen.

	ber. für <u>20B</u> $C_{17}H_{23}NO$ (257,38)	ber. für <u>21</u> $C_{17}H_{21}N$ (239,36)	ber. für 86% <u>21</u> + 14% <u>20B</u>	gef.
C	79,33	85,30	84,45	84,44
H	9,007	8,84	8,86	8,91
N	5,44	5,85	5,79	5,92

Um zu klären, ob ein Gleichgewicht Enamin- α -Carbinolamin-Aminoketon vorliegt, wurde die frisch destillierte, in $CDCl_3$ gelöste Probe im NMR-Rohr mit D_2O versetzt. Das unverzüglich aufgenommene 1H -NMR-Spektrum zeigt, daß das Vinylproton vollständig verschwindet und statt dessen die Methylenprotonen der Benzylgruppe auftreten. Dieses Signal ist nach 8 h nicht mehr nachweisbar. Die Anwesenheit deuterierten Enamins kann ausgeschlossen werden, da nach Entfernen des D_2O und Versetzen der Probe mit H_2O keine Vinylprotonen auftreten.

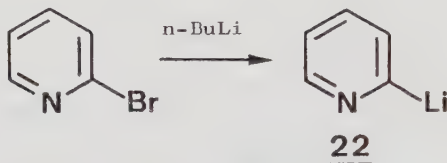
Das Spektrum entsprach nun wieder dem des Rohprodukts. Das bedeutet, daß in Gegenwart von Wasser das Enamin 21 vollständig zum Aminoketon 20B hydrolysiert wird, also andere Verhältnisse vorliegen, wie von THON⁶⁵⁾ bei entsprechenden Versuchen an seinem System (52) gefunden worden waren.

Damit in Übereinstimmung stehen auch die Beobachtungen, die bei der Salzbildung mit Perchlorsäure gemacht wurden. Beim Versetzen der frisch destillierten Probe mit ethanolischer Perchlorsäurelösung, die etwas Wasser enthält, werden keine Imoniumsalze, sondern nur Aminoketonosalze erhalten, wie IR-spektroskopische Untersuchungen zeigten.

3.1.2.4. Umsetzung des Lactams 3 mit 2-Pyridyllithium

Durch Einbau dieses elektronenziehenden Substituenten sollte versucht werden, das α -Carbinolamin 23A zu stabilisieren¹⁰⁴⁾.

Das Reagenz 22 wurde durch Lithiierung mit n-Butyllithium aus 2-Brompyridin unter Argon bei -78°C in wasserfreiem Ether hergestellt¹⁰⁵⁾.

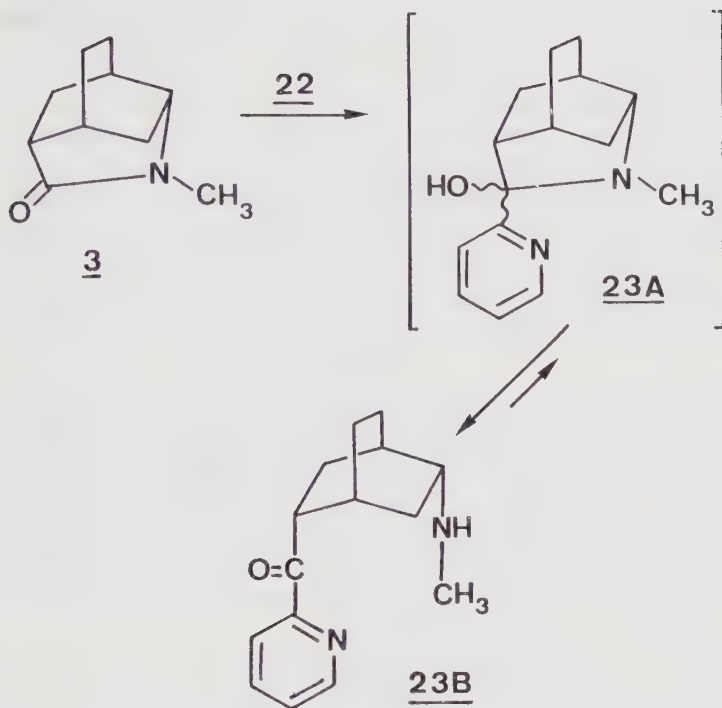


Die Umsetzung mit dem Lactam 3 wurde ebenfalls bei -78°C in Ether als Lösungsmittel durchgeführt.

Die Aufarbeitung der entstandenen dunkelgefärbten Lösung erfolgte in Anlehnung an bekannte Literaturvorschriften¹⁰⁵⁾.

104) Y. OGATA und A. KAWASAKI, in: J. ZABICKY, The Chemistry of the Carbonyl Group, Vol. 2, S. 55, Interscience Publishers, New York 1970

105) D. SPITZNER, Synthesis 1977, 242



Im IR-Spektrum des destillierten zähflüssigen, basischen Produkts erkennt man die Carbonylenzschwingung bei 1690 cm^{-1} und die NH-Schwingung bei 3330 cm^{-1} . Die destillierte farblose Flüssigkeit verfärbte sich innerhalb kurzer Zeit dunkel.

Die aus dem ^1H -NMR-Spektrum ersichtlichen Daten liefern in Verbindung mit der Elementaranalyse zusätzliche Hinweise, daß als Reaktionsprodukt Aminoketon **23B** entstanden ist. Anteile an potentiell α -Carbinolamin **23A** sind mit spektroskopischen Methoden nicht nachweisbar.

Im Bereich zwischen 7,3 und 8,8 ppm treten die 4 aromatischen Protonen auf. Ihr Aufspaltungsmuster ähnelt demjenigen

von 2-Acetylpyridin¹⁰⁶⁾. Die N-Methylgruppe erscheint als Singulett bei 2,4 ppm. Wie schon beim Aminoketon 17B (s.S.66) ist das C-2-Proton stark entschirmt und absorbiert bei 4,1 ppm als Multiplett.

3.1.2.5. Diskussion der Ergebnisse aus den Abschnitten
3.1.2.1. bis 3.1.2.4. unter Berücksichtigung des
Problems der Amin-Carbonyl-Wechselwirkungen; eine
Betrachtung bezüglich der Aminoketone 16B, 17B,
20B und 23B

Wie schon erwähnt (s.S.17), können primäre oder sekundäre Aminogruppen mit Carbonylgruppen in Wechselwirkungen treten. Im Extremfall ist die Bildung einer kovalenten C-N-Bindung möglich.

Findet eine solche Wechselwirkung intermolekular statt, resultieren daraus Produkte unterschiedlichen Polymerisationsgrades, intramolekulare Reaktion kann zu cyclischen, monomeren α -Carbinolaminen führen.

Solche transannularen Wechselwirkungen sind von LEONARD¹⁰⁷⁾ et al. mit IR-spektroskopischen Methoden an Aminoacyloinen und -ketonen mittlerer Ringgröße intensiv untersucht worden.

Die dabei beobachtete Frequenzverschiebung der Carbonylaborption zu tieferen Wellenzahlen als Folge verminderten Doppelbindungscharakters der Carbonylgruppe wurde von ihm mit solchen Amin-Carbonyl-Wechselwirkungen gedeutet. Die gleichen Autoren¹⁰⁸⁾ vermuten als treibende Kraft für sol-

106) The Aldrich Library of NMR Spectra, Vol.IX, S.36,
Aldrich Chemical Company Inc., Milwaukee 1974

107) a) N.J.LEONARD, R.C.FOX, M.OKI und S.CHIAVARELLI,
J.Am.Chem.Soc. 76,630(1954)

b) N.J.LEONARD, M.OKI, J.BRADER und H.BOAZ, J.Am.Chem.
Soc. 77,6237(1955)

108) N.J.LEONARD, M.OKI und S.CHIAVARELLI, J.Am.Chem.Soc.
77,6234(1955)

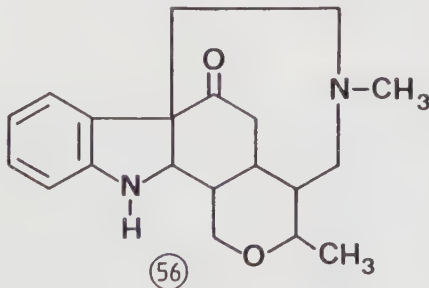
che Wechselwirkungen die freiwerdende Energie bei der Neutralisationsreaktion eines nucleophilen und eines elektrophilen Zentrums.

Orbitalüberlappungen, sowohl im Grund- als auch im elektronenangeregten Zustand sind nach Untersuchungen von COPE¹⁰⁹⁾ die Ursache für solche transannularen Wechselwirkungen, die auch als chemische Reaktionen aufgefaßt werden können und somit die Bildung einer echten kovalenten Bindung verständlich machen.

Bedingt durch die räumliche Nähe einer funktionellen Gruppe erfolgt Anregung des Atoms ("Näherungseffekt") und daraus resultierend die Wechselwirkung.

Auch in neuerer Zeit werden solche Amin-Carbonyl-Wechselwirkungen aus IR-spektroskopischen Daten ermittelt.

Die Lage der Carbonylbande in Verbindung (56) bei 1650 cm^{-1} , die bei Salzbildung verschwindet, ist ein Hinweis auf die Wechselwirkung zwischen N-Methyl- und Ketogruppe¹¹⁰⁾.



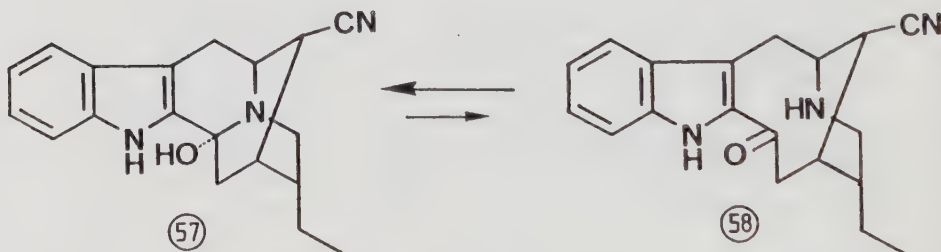
109) A.C.COPE, M.M.MARTIN und M.A.McKERVEY, Q.Rev.,Chem. Soc. 20, 119 (1966)

110) C.GALEFFI, A.LUPI und G.B.MARINI-BETTOLO, Gazz.Chim. Ital. 106, 773 (1976)

BIRNBAUM¹¹¹⁾ konnte zeigen, daß bei Systemen mit Amin-Carbonyl-Wechselwirkung zwischen dem Abstand des Kohlenstoffatoms der Carbonylfunktion zum N-Atom und der Carbonylfrequenz im IR-Spektrum ein linearer Zusammenhang besteht.

Ein Beispiel für neuere Untersuchungsergebnisse ist das folgende Gleichgewicht $(57) \rightleftharpoons (58)$, bei dem spektroskopisch lediglich das α -Carbinolamin (57) nachzuweisen war; im IR-Spektrum war keine Carbonylbande zu sehen¹¹²⁾.

Aus strukturellen Gründen ist die Enamin-Bildung ausgeschlossen⁹⁷⁾.



Die relative Starrheit der bei den Ringöffnungen erhaltenen bicyclischen Aminoketone 16B, 17B, 20B und 23B sollte das Studium solcher intramolekularer Wechselwirkungen erleichtern. Infolge Fixierung der wechselwirkenden Substituenten wird die Bildungsentropie der entsprechenden α -Carbinolamine verringert.

Aus den erhaltenen spektroskopischen Daten ist ein Tautomerengleichgewicht nicht nachzuweisen.

Inwieweit durch die oben beschriebenen Wechselwirkungen zumindest ein Ausgleich der Elektronendichten am Carbonyl-

111) G.I.BIRNBAUM, J.Am.Chem.Soc. 96, 6165 (1974)

112) J.KUTNEY, G.K.EIGENDORF, H.MATSUE, A.MURAI, K.TANAKA, W.L.SUNG, K.WADA und B.R.WORTH, J.Am.Chem.Soc. 100, 938 (1978)

C-Atom und am Amin-N-Atom stattfindet, soll anhand der IR-Spektren dieser Aminoketone diskutiert werden.

Die verschiedentlich bei Aminoketonen neben den erwarteten "normalen" Carbonylbanden im 6μ -Bereich beobachtete zweite Absorptionsbande bei tieferen Wellenzahlen ist solchen Wechselwirkungsformen zugeordnet worden^{62a,65,107b}.

Alle IR-Spektren der in diesem Abschnitt beschriebenen Aminoketone zeigen jedoch im erwähnten Bereich Carbonylabsorptionen ohne Aufspaltungen oder merkliche Frequenzverschiebungen, auch bei Aufnahme in verschiedenen Lösungsmitteln und bei unterschiedlichen Konzentrationen.

Aus den Spektren der Salze lassen sich ebenfalls keine Hinweise auf Wechselwirkungen entnehmen, da keine deutliche Verschiebung der Carbonylabsorption im Vergleich zu den Basen feststellbar ist.

Ein wesentlicher Grund für diese geringe bzw. fehlende Wechselwirkungstendenz ist die dem Twistangerüst im Gegensatz zu anderen Tricyclen innewohnende große Spannung; die durch Wechselwirkung freiwerdende Energie reicht nicht aus, diese Spannungsenergie zu überwinden.

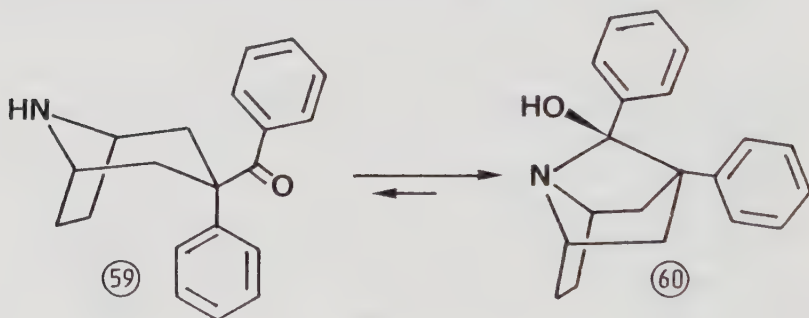
Das Auftreten des hydrolyseempfindlichen Enamins 21 bei der Umsetzung des Lactams 3 mit Benzylolithium unter den drastischen Destillationsbedingungen zeigt, daß die spektroskopisch nicht nachweisbare Wechselwirkung aber dennoch bestehen muß. Erst das energetische Zusammenwirken von Mesomerie und zugeführter thermischer Energie ist offenbar in der Lage, diese Spannungsenergie zu überwinden.

Diese Spannung dürfte auch dafür verantwortlich sein, daß beim Ansäuern der Aminoketonbasen nur die Aminoketonsalze, nicht aber die entsprechenden Imoniumsalze entstehen.

3.1.2.6. Umsetzung des Lactams 12 mit Phenyllithium

Die Arbeiten von BOCHOW⁶⁶⁾, WALKER¹¹³⁾ und anderen Autoren¹¹⁴⁾ zeigten, daß raumerfüllende Substituenten am Brückenkopf Enaminbildung, oder sofern diese aus strukturellen Gründen nicht möglich ist, eine Amin-Carbonyl-Wechselwirkung begünstigen.

Der Einfluß eines Phenylrestes auf diese Wechselwirkung wird beim Tropanderivat¹¹⁵⁾ (59) deutlich.



Hier ist im IR-Spektrum keine Carbonylbande zu erkennen, jedoch eine OH-Absorption, die dadurch erklärt wird, daß das Molekül überwiegend in der tautomeren Form (60) vorliegt.

Da raumerfüllende Substituenten bevorzugt die äquatoriale Lage einnehmen, zwingt der Phenylrest den Piperidinring in eine Konformation, bei der sich Amino- und Ketogruppe genügend nahe für eine Wechselwirkung kommen.

113) G.N.WALKER und D.ALKALAY, J.Org.Chem. 36,491(1971)

114) M.TAKEDA, M.KAWAMORI, H.INOUE, K.NOBUCHI und S.NURIMOTO, Chem.Pharm.Bull. 25,775(1977)

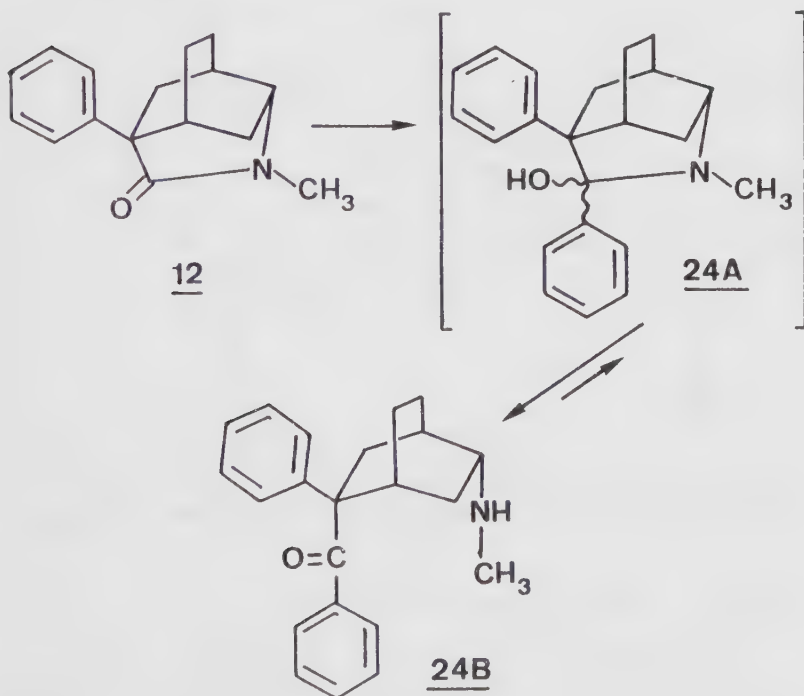
115) a) S.J.DAUM, C.M.MARTINI, R.K.KULLNIG und R.L.CLARKE, J.Med.Chem. 18,496(1975)

b) M.R.BELL und S.ARCHER, J.Am.Chem.Soc. 82,151(1960)

Um den Einfluß einer raumerfüllenden C-2-Phenylgruppe am substituierten Bicyclo[2.2.2]octangerüst des Aminoketons 24B zu untersuchen, wurde das Lactam 12 mit Phenyllithium umgesetzt.

Außerdem wird durch einen Substituenten in dieser Position gewährleistet, daß eine Isomerisierung des Ketonrestes über das entsprechende Enol nicht stattfinden kann.

Wie bei den Reaktionen des Lactams 2 mit Phenyllithium und 2-Pyridyllithium kann die Stabilisierung des α -Carbinolamins 24A auch in diesem Fall nur durch Bildung des Aminoketons 24B erfolgen.



Die Umsetzung und Aufarbeitung erfolgte nach bewährter Methode und ergab eine kristalline Substanz.

Das IR-Spektrum der basisch reagierenden Verbindung weist bei 1660 cm^{-1} eine intensive scharfe Carbonylbande auf.

Das mit etherischer Chlorwasserstoffsäure erhältliche Hydrochlorid zeigt die Carbonylaborption bei gleicher Frequenz, was - in Verbindung mit der Elementaranalyse - für das Vorliegen des Salzes des Aminoketons 24B spricht.

Das gleichzeitige Vorliegen einer Wechselwirkungsform bzw. eines α -Carbinolamins 24A kann ausgeschlossen werden.

Diese Aussage wird durch die Auswertung des ^1H -NMR-Spektrums (Abb.21) bestätigt.

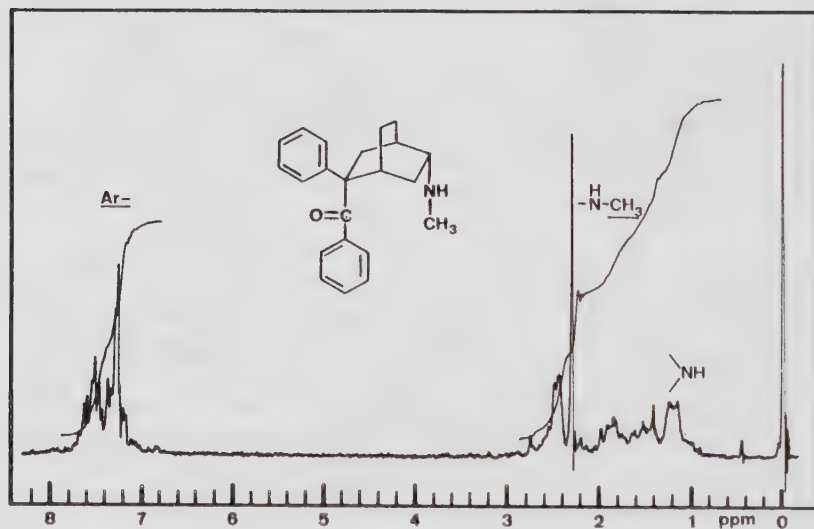


Abb.21: ^1H -NMR-Spektrum von 24B (CDCl_3)

Das Signal für das mit D_2O austauschbare NH-Proton erscheint bei 1,2 ppm, das der 3 Methylprotonen der Methylaminogruppe bei 2,3 ppm. Im Aromatenbereich bei 7,1 bis 7,8 ppm werden die 10 Protonen der beiden Phenylgruppen registriert.

Da sich auch in diesem Fall aus den Spektren keine Anhaltspunkte für eine Amin-Carbonyl-Wechselwirkung ergaben, kann zusammenfassend gesagt werden, daß der Phenylrest am C-6 des Lactams 12 nicht den erwarteten stabilisierenden Einfluß auf das α -Carbinolamin 24A zeigte und, aus denselben Gründen wie beim C-6-unsubstituierten Lactam 3, die Reaktion zum ringgeöffneten Produkt 24B führte. (s.S.64ff.).

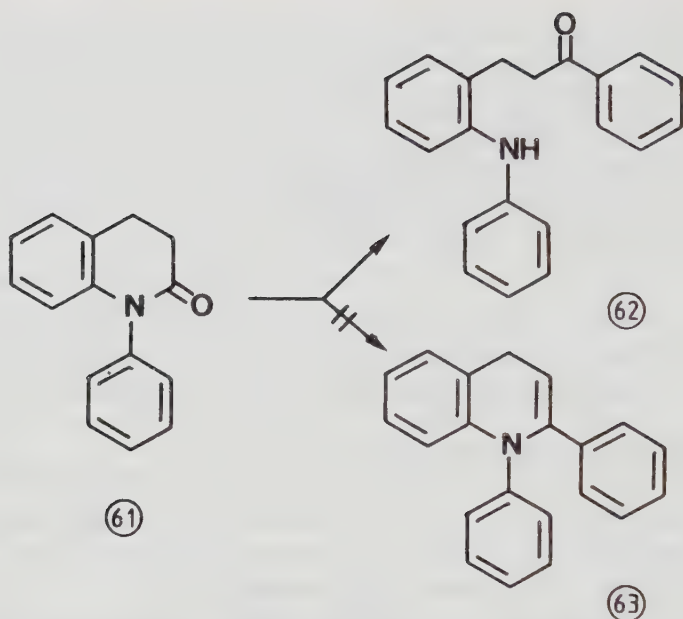
3.1.2.7. Reaktionen von N-Phenyllactamen mit lithiumorganischen Reagenzien

3.1.2.7.1. Allgemeine Betrachtungen

Umsetzungen N-arylsubstituierter Lactame mit lithiumorganischen Verbindungen sind in der Literatur beschrieben worden, verlaufen aber danach nicht einheitlich.

Bei der Reaktion des Lactams (61) mit Phenyllithium wurde ausschließlich das ringgeöffnete Anilinoketon (62) isoliert¹¹⁶⁾, obwohl die Bildung des Enamins (63) durchaus möglich gewesen wäre. Von den Autoren wurde keine Begründung für dieses Reaktionsverhalten gegeben.

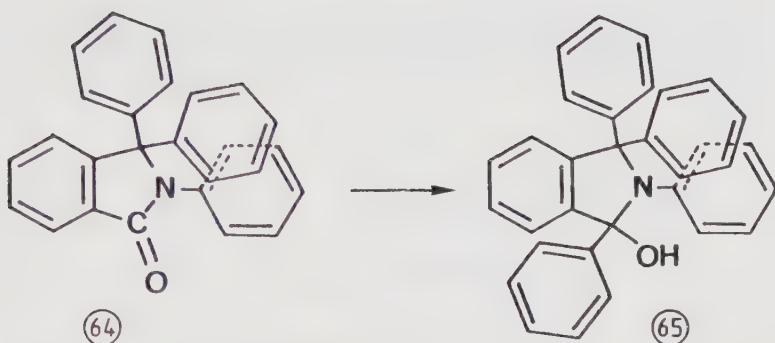
116) C.MORTELMANS und G.van BINST, Tetrahedron 34, 363 (1978)



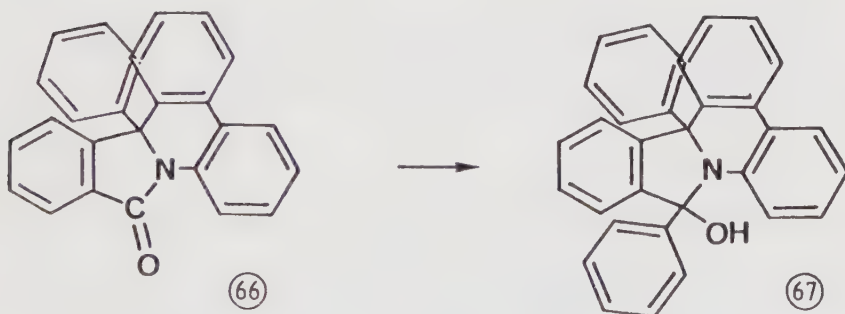
Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß in Fällen, bei denen Enaminbildung nicht möglich ist, die Umsetzungen N-arylsubstituierter Lactame mit Phenyllithium zu stabilen α -Carbinolaminen führten.

Eine russische Arbeitsgruppe¹¹⁷⁾ beschrieb die Reaktion des Lactams 64 mit Phenyllithium, die zur Bildung eines stabilen 1-Aminoalkohols 65 führte.

117) L.A.PAVLOVA und I.V.SAMARTSEVA, Zh.Org.Khim. 4, 716 (1968); Chem.Abstr. 62, 2792h (1968)



Das Auftreten eines stabilen α -Carbinolamins **67** wurde auch bei der Umsetzung des Lactams **66** mit einem Überschuß von Phenyllithium festgestellt¹¹⁸⁾.



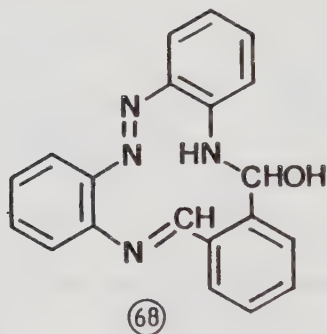
Die Beobachtung, daß elektronenziehende Gruppen zur Isolierbarkeit von α -Carbinolaminen führen können, wurde schon mehrmals bestätigt^{119,120)}.

118) M.AHMED und J.M.VERNON, J.Chem.Soc., Perkin Trans.I 6, 601(1977)

119) A.ALBERT, Angew.Chem. 79, 913(1967)

120) A.F.NOELS, J.N.BRAHAM, A.J.HUBERT und P.TEYSSIE, J.Org.Chem. 42, 1527(1977)

So ist auch die elektronenakzeptierende Wirkung der Phenylenazogruppe im isolierten α -Carbinolamin (68) nach Auffassung der Autoren¹²¹⁾ verantwortlich für die Stabilität von (68).



Es war interessant, den Einfluß der Arylsubstitution am Stickstoff auf den Reaktionsverlauf der Umsetzung von Phenyllithium mit dem Lactam 15 zu untersuchen.

3.1.2.7.2. Umsetzung des Lactams 15 mit Phenyllithium

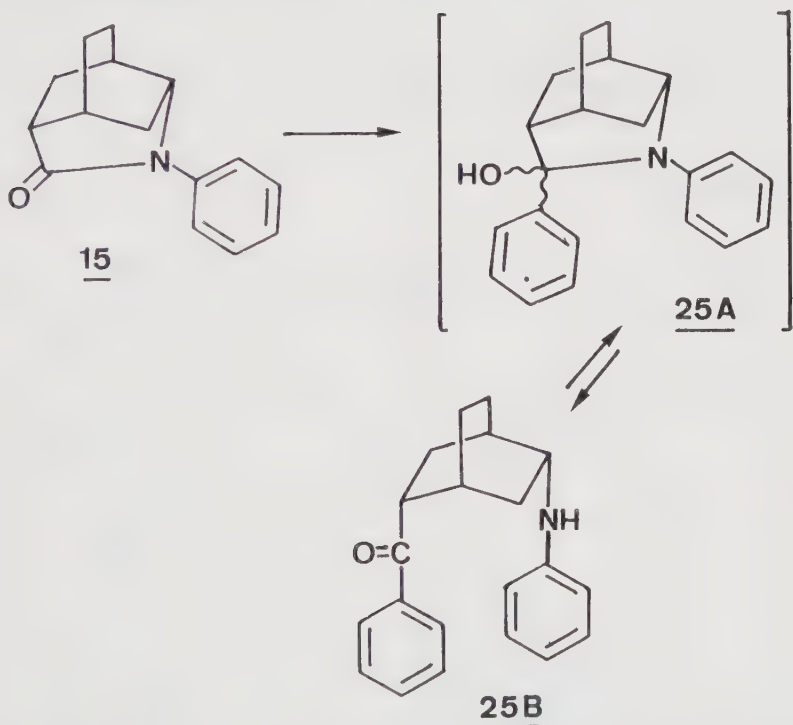
4-Phenyl-4-azatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decanon-(5) (15) wurde in Ether/Benzol unter Argon-Atmosphäre mit einem Überschuß an Phenyllithium durch 4stündiges Erhitzen umgesetzt.

Die Hydrolyse und Aufarbeitung erfolgte in Anlehnung an die Vorschriften, die zur Bildung des stabilen α -Carbinolamins (67) führten¹¹⁸⁾.

Das nach Entfernen des Lösungsmittels verbliebene Öl kristallisierte im Kühlschrank langsam durch.

121) P. SKRABAL und M. HOHL-BLUMER, Helv. Chim. Acta 59, 2906 (1976)

Als Reaktionsprodukt waren entweder das α -Carbinolamin 25A oder sein Stabilisierungsprodukt, das Anilinketon 25B, erwartet worden.



Dem IR-Spektrum des kristallinen Aufarbeitungsprodukts war zu entnehmen, daß im 6μ -Bereich keine CarbonylabSORption auftrat.

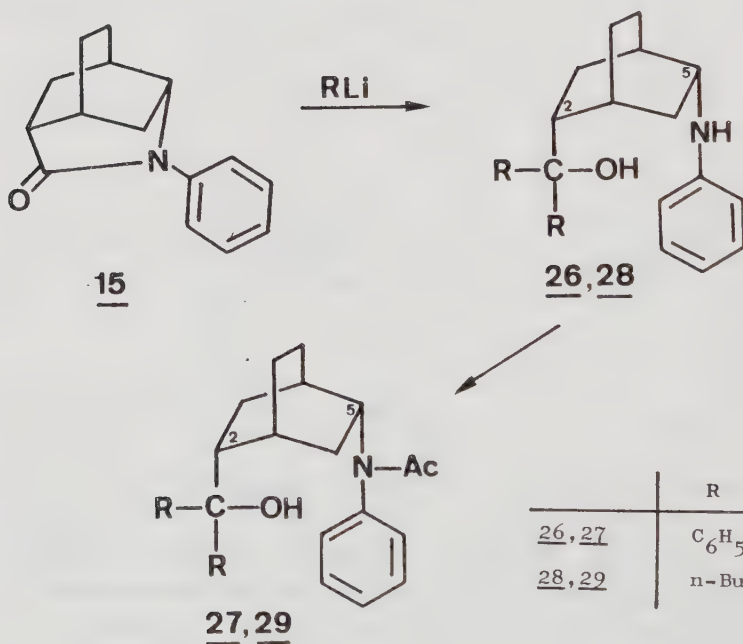
Die zwischen 3100 und 3600 cm^{-1} auftretenden Banden wurden NH- und OH-Absorptionen zugeordnet.

Diese Daten schließen die Anwesenheit der ringgeöffnerten Anilinketonform 25B aus.

Weiteren Aufschluß über die abgelaufene Reaktion brachte die Elementaranalyse, die das Vorliegen der Strukturen 25A oder 25B ausschloß; die gefundenen Werte sprachen vielmehr für die Anwesenheit einer Verbindung der Summenformel $C_{27}H_{29}NO$.

Dies ließ vermuten, daß sich 2 Mol des metallorganischen Reagenzes mit 15 unter Bildung von 26 umgesetzt hatten.

Schema 10:



Das 1H -NMR-Spektrum (Abb.22) der erhaltenen Kristalle zeigt bei 3,75 ppm ein verbreitertes Signal, dessen Lage stark konzentrationsabhängig ist und dessen Integration 2 Protonen entspricht; es wird den zusammenfallenden NH- und OH-Protonen zugeordnet.

Mit der Struktur 26 stehen in Einklang: die Integration der Signale im Aromatenbereich, das hier deutlich erkennbare Aufspaltungsmuster des substituierten Anilins und das bei 3,4 ppm auftretende Multipllett des C-5-Protons.

Dem C-2-Proton läßt sich das Multipllett bei 2,7 ppm zuordnen.

In Übereinstimmung mit dem IR-Spektrum kann also die Struktur 26 für das Reaktionsprodukt angenommen werden.

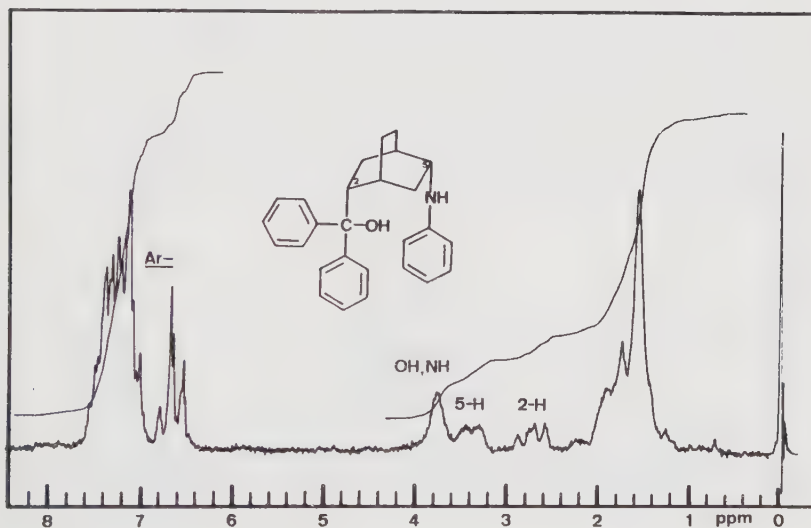


Abb.22: ^1H -NMR-Spektrum von 26 (CDCl_3)

3.1.2.7.3. Darstellung von [5-(N-Acetyl-phenylamino)-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl]-diphenyl-carbinol (27)

Als weiterer Strukturbeweis für das Ringöffnungsprodukt 26 wurde die Umsetzung des Diphenylcarbinols 26 mit Acetanhydrid durchgeführt¹²². Als Reaktionsprodukt war unter den gewählten Bedingungen das Acetanilid 27 zu erwarten¹²²) (Schema 10, S.88). Die erhaltenen Analysendaten und die Spektren stehen mit der Struktur 27 in Übereinstimmung.

3.1.2.7.4. Umsetzung des Lactams 15 mit n-Butyllithium

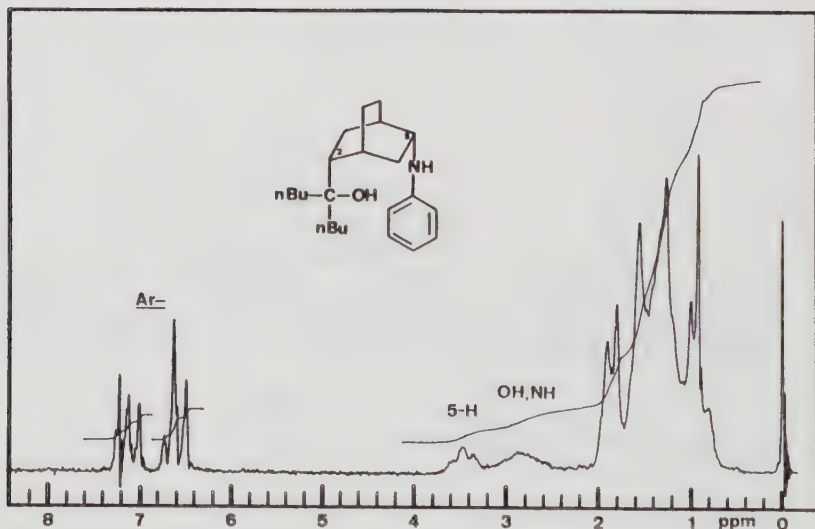


Abb.23: ¹H-NMR-Spektrum von 28 (CDCl₃), s.S.153

122) U.KRAATZ, in: Methodicum Chemicum, Bd.6, S.694, G.Thieme-Verlag, Stuttgart 1974

Die Reaktion von 15 mit überschüssigem n-Butyllithium nach üblicher Weise lieferte in 78proz. Ausbeute eine einheitliche Substanz (DC), die aufgrund ihrer Elementaranalyse und den Spektren (IR und $^1\text{H-NMR}$) als Di-n-butyl-(5-phenyl-amino-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-carbinol (28) identifiziert wurde.

Auch in diesem Fall hatten sich 2 Mol n-Butyllithium mit dem Lactam unter Bildung von 28 umgesetzt (s.Schema 10, S.88).

3.1.2.7.5. Darstellung von [5-(N-Acetyl-phenylamino)-bicyclo-[2.2.2]oct-2-yl]-di-n-butyl-carbinol (29)

Die Acetylierungsreaktion mit Acetanhydrid ergab das erwartete Acetanilid 29, das als weiße, kristalline Verbindung mit dem Schmelzpunkt von 108°C anfiel (s.Schema 10, S.88).

3.1.2.8. Diskussion der Ergebnisse aus dem Abschnitt 3.1.2.7.

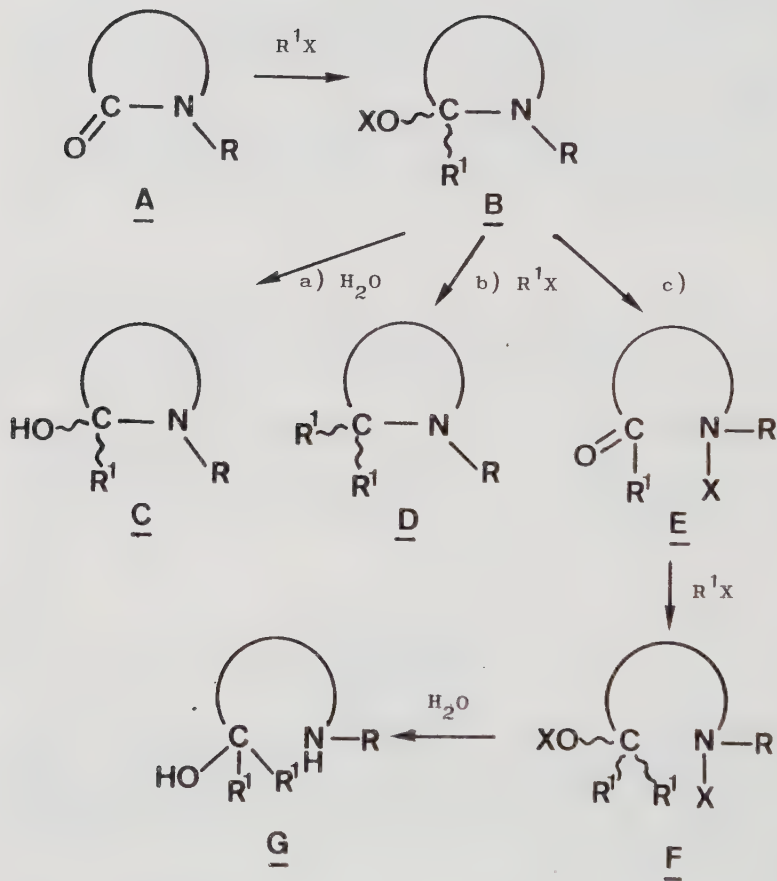
Lactame können ebenso wie Säureamide mit einem oder zwei Mol einer metallorganischen Verbindung reagieren¹²³⁻¹²⁵). Dabei erfolgt zunächst nucleophiler Angriff am Kohlenstoffatom der tertiären Lactamgruppe unter Bildung des Adduktes B (s.Schema 11).

123) B.C.CHALLIS und J.A.CHALLIS, in: J.ZABICKY, The Chemistry of Amides, S.847, Interscience Publishers, New York 1970

124) R.SCHRÖTER, in: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd.11/1, S.820ff., G.Thieme-Verlag, Stuttgart 1957

125) B.J.WAKEFIELD, in: The Chemistry of Organolithium Compounds, S.136ff., Pergamon Press, New York 1974

Schema 11:



$\text{X} = \text{AlH}_3\text{Li}, \text{MgHal}, \text{Li}$

$\text{R}^1 = \text{Alkyl}, \text{Aryl}, \text{H}$

$\text{R} = \text{Alkyl}, \text{Aryl}$

Diese Zwischenstufe B kann auf mehrere Arten weiterreagieren.

Die Folgereaktion hängt von sterischen und elektronischen Gegebenheiten des vorliegenden Systems ab¹²⁶⁻¹²⁸⁾.

- a) Die Hydrolyse des Salzes B führt zum α -Carbinolamin C, das entweder stabil ist oder zu einem stabileren Folgeprodukt weiterreagieren kann (s.S.19).
- b) Nucleophiler Angriff eines zweiten Mols R^1X am Kohlenstoff liefert das tert. Amin D.
- c) Bei unzureichender Stabilität der C-N-Bindung im Komplex B, den man als Metallkomplex eines α -Carbinolamins auffassen kann, ist eine Spaltung dieser Bindung möglich, wobei analog zum Proton beim Übergang vom α -Carbinolamin in das Aminoketon (s.S.19) hier der Rest X zum Stickstoff wandern kann.

Die dabei entstehende Carbonylstufe E reagiert mit einem weiteren Mol R^1X unter Ausbildung des Addukts F, dessen Hydrolyse den entsprechenden Aminoalkohol G ergibt.

Die Schwächung der C-N-Bindung wird bewirkt durch verminderte Elektronendonorfähigkeit des Stickstoffs, wie sie durch elektronenziehende Substituenten oder sterische Gegebenheiten hervorgerufen werden können.

Wie im Experiment gefunden wurde, folgte die Reaktion des N-phenylsubstituierten Lactams 15 mit lithiorganischen Verbindungen dem Weg c) (Schema 11).

Auch für die Reduktion von Amidn und Lactamen mit $LiAlH_4$ ist Schema 11 gültig ($R^1 = H$, $X = AlH_3Li$).

15 reagiert mit $LiAlH_4$ ebenfalls entsprechend Weg c), wie später (s.S.98) gezeigt wird.

126) N.G.GAYLORD, in: Reduction with Complex Metal Hydrides, S.544ff., Interscience Publishers, New York 1956

127) R.HALLER und W.HÄNSEL, in: Methodicum Chemicum, Bd.6, S.530ff., G.Thieme-Verlag, Stuttgart 1974; und dort zitierte Literatur.

128) siehe 123), S.798

3.1.3. Umsetzungen der Lactame 2, 2 und 12 mit LiAlH_4

Die Reduktion von Amidinen und Lactamen mit $1/4$ Mol LiAlH_4 kann auf der Stufe der α -Carbinolamine abgefangen werden, sofern die Reaktion in der Kälte durchgeführt wird¹²⁹⁻¹³¹⁾. Nachdem bei Anwendung dieser Methode bei verschiedenen Versuchen am Isochinuclidingerüst nur Gemische aus Ausgangsverbindung und Amin erhalten worden waren, schien dieses Verfahren zur systematischen Untersuchung der α -Carbinolamine am Twistangerüst nicht erfolgversprechend und wurde deshalb nicht durchgeführt^{59,65)}.

Die Reduktion mono- und polycyclischer Lactame zu den entsprechenden Aminen unter Verbrauch von $1/2$ Mol LiAlH_4 ist dagegen eine bewährte Standard-Labormethode, die im allgemeinen ohne Nebenreaktionen in guten Ausbeuten abläuft¹²⁶⁾.

Um ein α -Carbinolamin zu erhalten, muß bei diesem Syntheseweg das Amin in einem zweiten Schritt oxidiert werden (s.S.21).

In Ausnahmefällen wurden jedoch schon bei der Reduktion von Lactamen α -Carbinolamine erhalten, obwohl das Reduktionsmittel im Überschuß eingesetzt wurde^{132,133)}.

Die Reduktion von 4-Methyl-4-azatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decanon-(5) (2) mit überschüssigem LiAlH_4 in siedendem THF nach Literaturvorschrift⁴⁸⁾ ergab in 70proz. Ausbeute 4-Methyl-4-azatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decan (30).

Spektrenvergleich und physikalische Daten sichern seine Struktur^{48,134)}.

129) F.GALINOVSKY und R.WEISER, *Experientia* 6, 377 (1950)

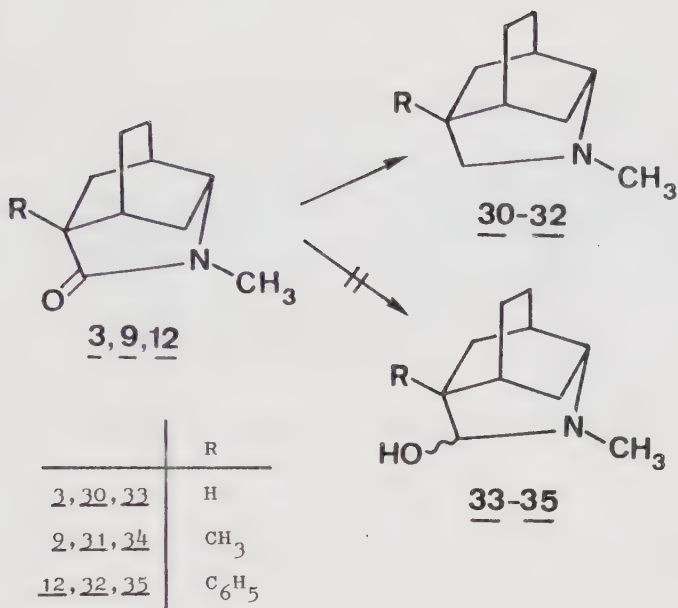
130) F.GALINOVSKY, A.WAGNER und R.WEISER, *Monatsh.Chem.* 82, 551 (1951)

131) V.M.MIĆOVIĆ und M.L.MIHAILOVIĆ, *J.Org.Chem.* 18, 1190 (1953)

132) G.BÜCHI, D.L.COFFEN, K.KOCSIS, P.E.SONNET und F.E.ZIEGLER, *J.Am.Chem.Soc.* 87, 2073 (1965)

133) A.BUZAS, C.RETOURNE, J.P.JAQUET und G.LAVIELLE, *Tetrahedron* 34, 3001 (1978)

134) R.FURSTOSS, pers.Mitteilung



Die Bildung des α -Carbinolamins 33 wurde nicht beobachtet, und war deshalb auch bei der Reduktion der brückenkopfsubstituierten Lactame 2 und 12 mit LiAlH₄ nicht zu erwarten.

Diese Reaktionen lieferten die substituierten 4-Azatwistane 31 und 32 in 70- bzw. 78proz. Ausbeute.

Die Kugelrohrdestillation dieser ölig anfallenden Verbindungen ergab analysenreine Produkte.

Da aus den IR-Spektren (Abb. 24 und 26) nur das Verschwinden der Lactambande auf das Entstehen der tricyclischen Amine hinweist, sollten die ¹H-NMR-Spektren zur Struktursicherung herangezogen werden.

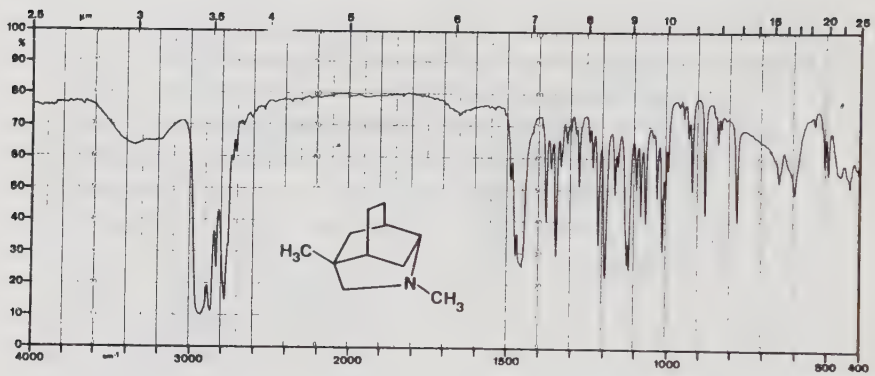


Abb. 24: IR-Spektrum von 31 (Film)

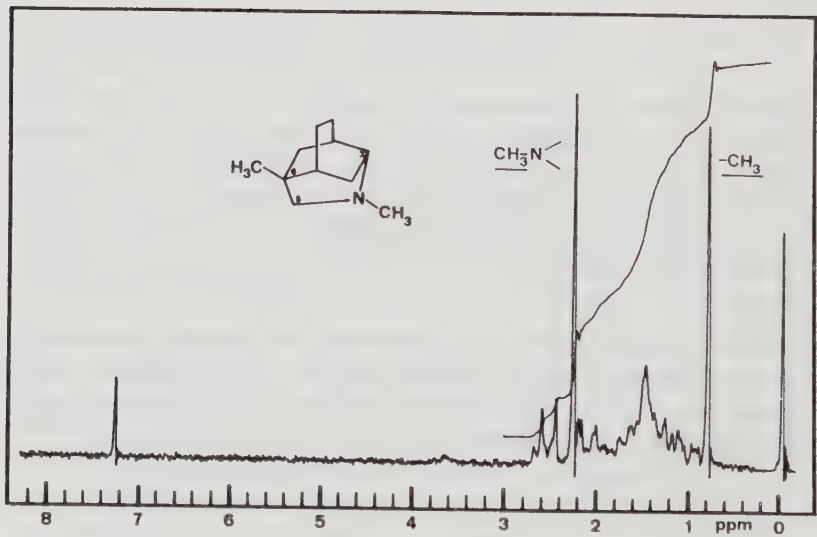


Abb. 25: ^1H -NMR-Spektrum von 31 (CDCl_3)

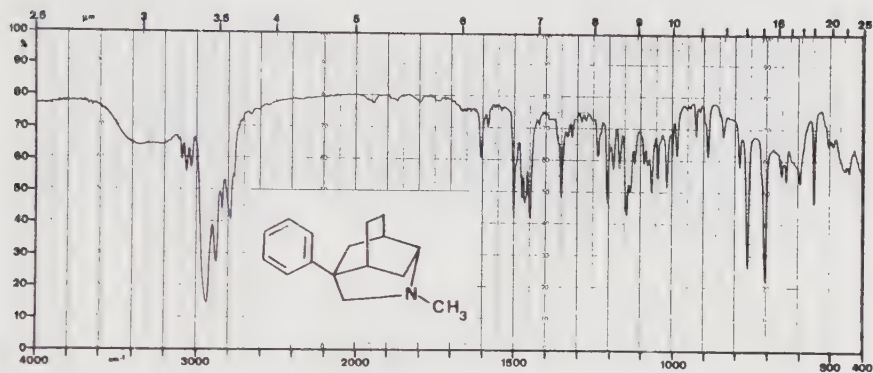


Abb.26: IR-Spektrum von 32 (Film)

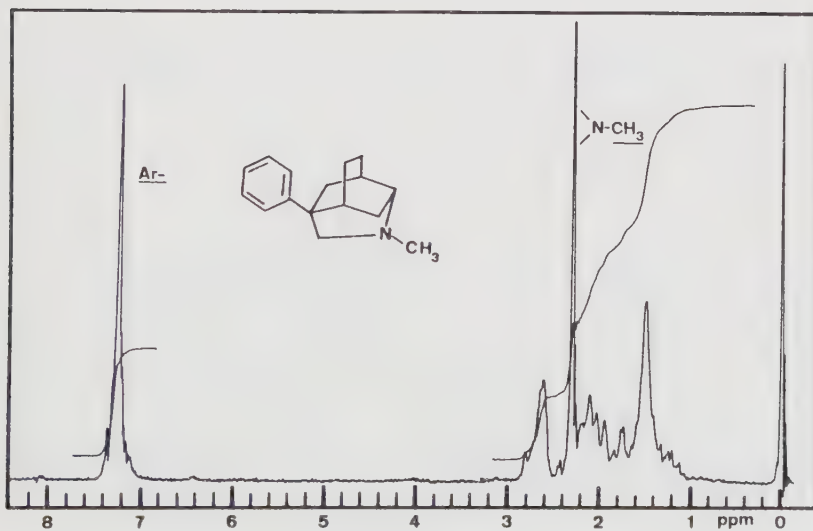


Abb.27: ^1H -NMR-Spektrum von 32 (CDCl_3)

Das ^1H -NMR-Spektrum von 31 (Abb.25) zeigt die Singulett-Signale der beiden Methylgruppen bei 0,8 bzw. 2,28 ppm. Die Signale, die zwischen 2,1 und 2,78 ppm auftreten, stammen von den 3 dem Stickstoff benachbarten Protonen am C-3 und C-5.

Das ^1H -NMR-Spektrum von 32 (Abb.27) weist das Signal der N-Methylprotonen bei 2,3 ppm auf. Die 3 dem Stickstoff benachbarten Protonen sind den Resonanzen bei 2,4 - 2,9 ppm zuzuordnen. Die 5 Aromatenprotonen erscheinen bei 7,3 ppm.

3.1.4. Reduktion des Lactams 15 mit LiAlH_4

Die Reduktion von Lactamen mit LiAlH_4 kann auch unter Spaltung der C-N-Bindung verlaufen.

Diese Spaltung wird bei der Reduktion solcher Lactame beobachtet, die am N-Atom einen elektronenziehenden Substituenten tragen, gespannt und/oder mesomeriebehindert sind¹²⁶⁾.

Aus den Ergebnissen der Umsetzungen des Lactams 15 mit lithiumorganischen Verbindungen und dem zugrundeliegenden Reaktionsmechanismus (s.S.92) schien unter den gewählten Bedingungen die Bildung von (5-Phenylamino-bicyclo-[2.2.2]oct-2-yl)-methanol (36) am wahrscheinlichsten.

15 wurde in THF mit einem Überschuß an LiAlH_4 umgesetzt und wie gewöhnlich bei solchen Reaktionen aufgearbeitet. Bei dem in 63proz. Ausbeute entstandenen kristallinen Produkt handelt es sich um den ringgeöffneten Anilinoalkohol 36, wie durch Elementaranalyse und spektroskopische Untersuchungen gezeigt wird.

Weder das tricyclische Amin 37 noch das α -Carbinolamin 38 konnten isoliert werden.

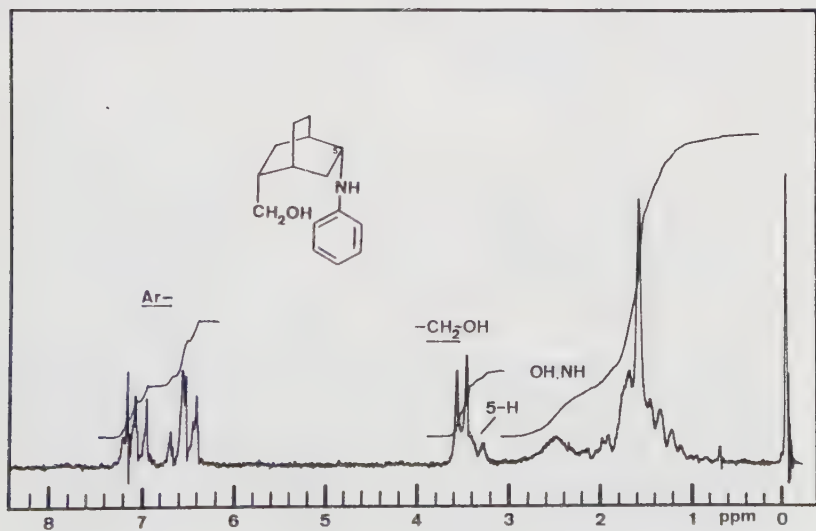
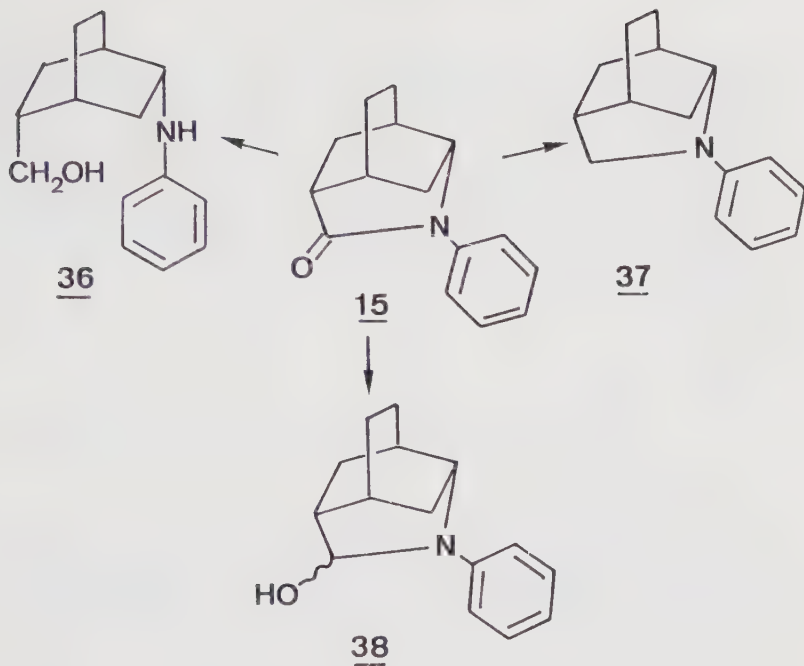


Abb. 28: ¹H-NMR-Spektrum von **36** (CDCl₃)

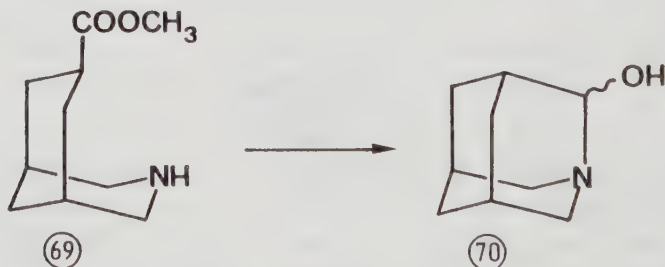
Das ^1H -NMR-Spektrum (Abb.28) zeigt die Aromatenprotonen im Bereich zwischen 6,4 und 7,4 ppm, die das typische Aufspaltungsmuster substituierter Aniline aufweisen. Ein weiterer Hinweis auf die Struktur 36 ist das Auftreten des 2 Protonen entsprechenden Signals bei 2,52 ppm, das den OH- und NH-Protonen zugeordnet werden kann. Das Dublett der Hydroxymethylenprotonen bei 3,53 ppm wird z.T. vom Multipllett des C-5-Protons überlagert.

3.1.5. Versuche zur Darstellung von α -Carbinolaminen durch Reduktion der Aminoester 2, 8, 11 und 14 mit LiAlH_4

3.1.5.1. Allgemeine Betrachtungen

Eine weitere Möglichkeit, auf reduktivem Wege zu α -Carbinolaminen zu gelangen, stellt die Reduktion geeigneter Aminocarbonsäureester dar.

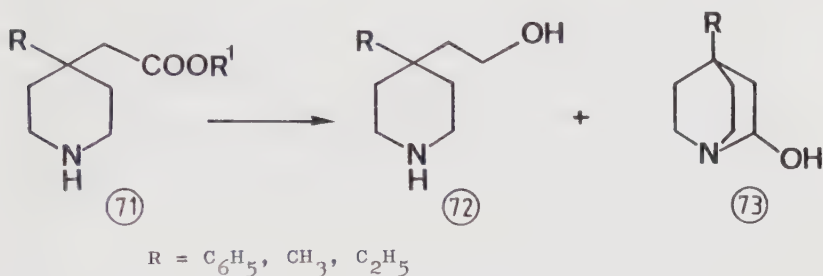
So ergab die Hydrierung des Aminoesters (69) über Palladiummohr in siedendem Toluol das Halbaminal (70) mit 1-Azaadamantangerüst¹³⁵⁾.



Einen interessanten Reaktionsverlauf nahm auch die LiAlH_4 -Reduktion des Aminoesters (71); der erwartete Aminoalkohol (72) entstand lediglich als Nebenprodukt in ca. 20proz. Ausbeute. Als Hauptprodukt in ca. 80proz. Ausbeute wurde,

135) H.STETTER und W.REINARTZ, Chem.Ber. 105,2773(1972)

auch bei wechselnden Reaktionsbedingungen und überschüssigem Reduktionsmittel, stets das Chinuclidol-(2) (73) isoliert^{66,136)}.



Für den ungewöhnlichen Verlauf dieser Reaktion spielen offenbar sterische Einflüsse der C-4-Substituenten eine ausschlaggebende Rolle, da 4-unsubstituierte 4-Piperidyl-essigsäureester ausschließlich zu den entsprechenden Aminoalkoholen reduziert werden¹³⁷⁾.

Der Reaktionsmechanismus konnte nicht eindeutig geklärt werden.

Ziel der Umsetzungen der Aminoester 2, 8, 11 und 14 mit LiAlH_4 war, zu tricyclischen α -Carbinolaminen zu gelangen.

3.1.5.2. Umsetzung von 2 mit LiAlH_4

Der Aminoester 2^{*} wurde in wasserfreiem Ether gelöst und unter Schutzgasatmosphäre zu einer Suspension von überschüssigem LiAlH_4 in Ether getropft.

136) G.HUND, Dissertation, Freiburg, in Vorbereitung

137) J.PALEČEK und V.SKÁLA, Collect Czech.Chem.Comm. 31, 4432 (1966)

*) Der Einfachheit halber werden hier und weiterhin lediglich die bis-endo-substituierten Produkte formuliert, obwohl natürlich ein Isomerengemisch vorliegen kann (s.dazu die Ausführungen S.31ff.).

Nach Erhitzen unter Rückfluß fiel nach dem Aufarbeiten ein farbloses Öl an, das im Kühlschrank langsam durchkristallisierte.

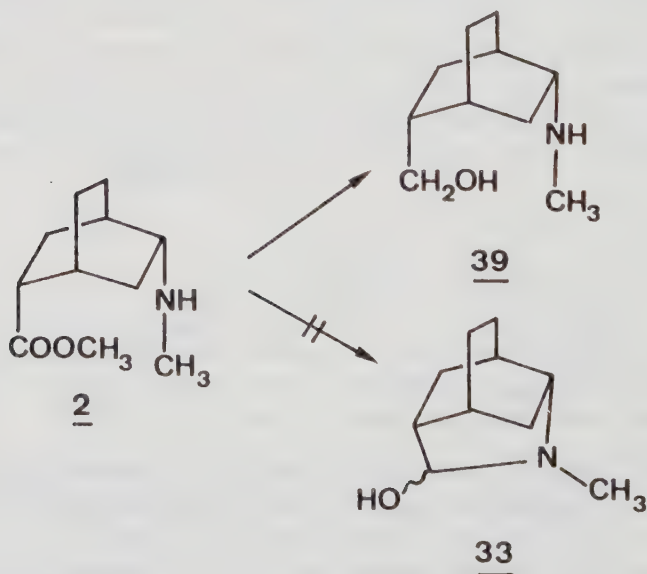
Aus den spektroskopischen Daten kann die Bildung eines α -Carbinolamins 33 ausgeschlossen werden.

Im IR-Spektrum erkennt man die OH- und NH-Banden, die teilweise assoziiert vorliegen, zwischen 3100 und 3400 cm^{-1} .

Das ^1H -NMR-Spektrum (Abb.29) zeigt bei $3,61\text{ ppm}$ das Dublett der Hydroxymethylenprotonen und bei $2,36\text{ ppm}$ das Singulett der N-Methylprotonen.

Das Signal der OH- und NH-Protonen erscheint bei $2,74\text{ ppm}$ und verdeckt teilweise das Multipllett des C-5-Protons bei $2,6\text{ ppm}$.

Das für α -Carbinolamine der Struktur F (s.S.23) typische NCH(OH) -Signal, das bei ca. 5 ppm zu erwarten ist^{66,136}, wird nicht beobachtet.



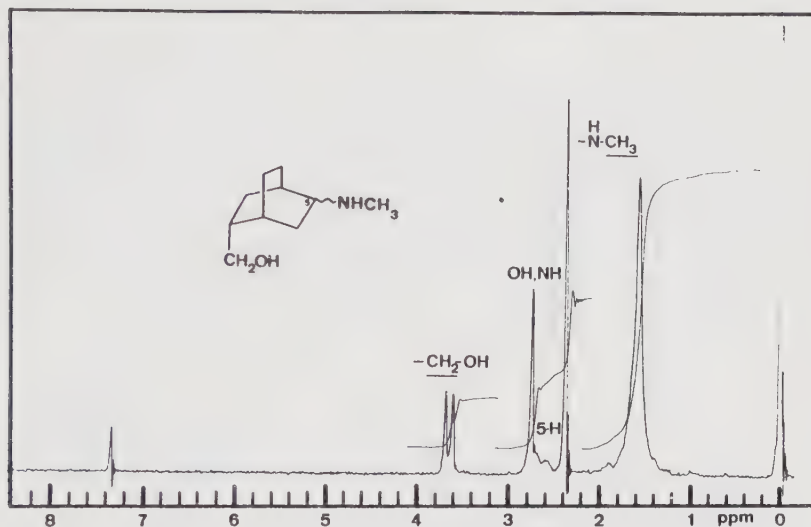
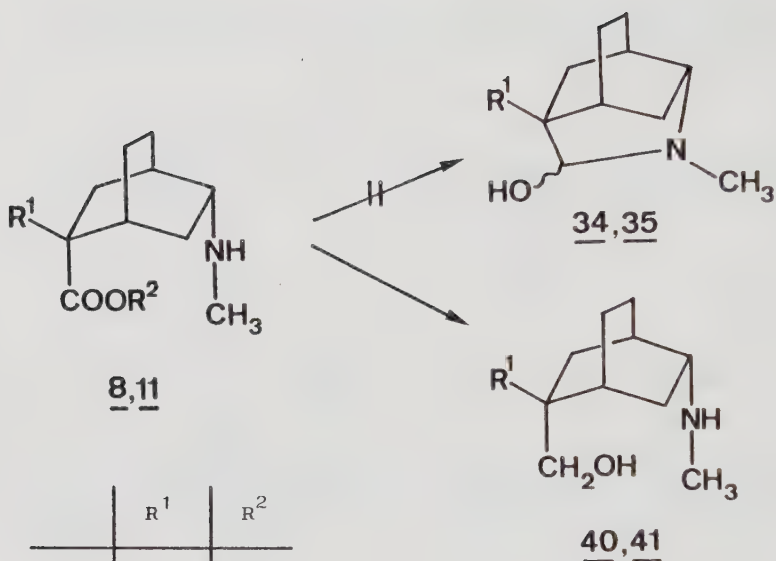


Abb.29: ^1H -NMR-Spektrum von 32 (CDCl_3)

3.1.5.3. Umsetzung der Aminoester 8 und 11 mit LiAlH_4

Sollten die Erkenntnisse bezüglich des Einflusses eines Substituenten am Piperidingerüst auf das bicyclische System der Aminoester 8 und 11 übertragbar sein (s.S.100), müßten bei analoger Reaktionsdurchführung die α -Carbinolamine 34 und 35 entstehen.



	R^1	R^2
<u>8</u>	CH_3	CH_3
<u>11</u>	C_6H_5	C_2H_5

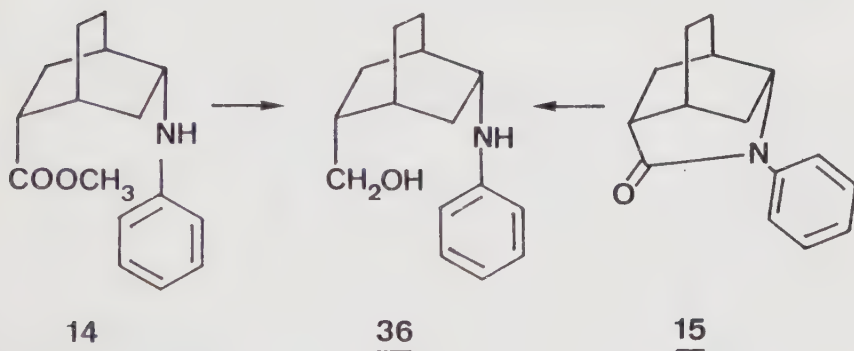
	R^1
<u>34,40</u>	CH_3
<u>35,41</u>	C_6H_5

Spektren und Elementaranalysen zeigten, daß die Reduktion ausschließlich die Aminoalkohole 40 und 41 lieferte. Danach können die Halbaminalformen 34 und 35 ausgeschlossen werden.

3.1.5.4. Umsetzung von 5-Phenylamino-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbonsäuremethylester (14) mit LiAlH_4

Die Reduktion von 14 mit überschüssigem LiAlH_4 brachte keine neuen Erkenntnisse, es wurde lediglich (5-Phenylamino-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methanol (36) isoliert.

Die Spektren dieses Reaktionsprodukts stimmen mit den bei der Reduktion von 15 erhaltenen überein und sichern so zusätzlich die angenommene Ringöffnung bei der LiAlH_4 -Reduktion von 15 zu 36.



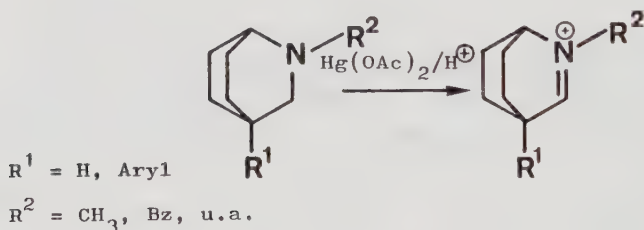
3.1.5.5. Zusammenfassung der Abschnitte 3.1.5.

Die Reduktion der Aminoester mit überschüssigem LiAlH_4 führte in allen Fällen zur Bildung der Aminoalkohole, das Auftreten von α -Carbinolaminen konnte nicht beobachtet werden. Offensichtlich ist die Reduktionskraft dieses Reduktionsmittels zu groß, um die Reaktion auf der Stufe der α -Carbinolamine zu stoppen.

Die Ergebnisse bei Verwendung eines selektiven Reduktionsmittels werden in einem späteren Abschnitt beschrieben (s.S.115).

3.1.6. Versuche zur Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung an 4-Azatwistanen

Mit der Darstellung der tricyclischen Amine 30, 31 und 32 stehen weitere potentielle Vorstufen der gewünschten α -Carbinolamine zur Verfügung (s. Schema 4, S.21). Die Oxidation dieser 4-Azatwistane sollte zu Imoniumverbindungen führen, welche bei nucleophiler Addition¹³⁸⁾ von Hydroxylionen am C-5-Atom (s. S.22) α -Carbinolamine bzw. deren Folgeprodukte ergeben. Diese Reaktionsfolge wurde in unserer Arbeitsgruppe unter anderem an verschieden substituierten Isochinuclidinen intensiv untersucht^{59,62a,63,68)}.



Der Reaktionsmechanismus wurde an anderer Stelle^{62a)} schon ausführlich diskutiert. Hier sei lediglich darauf hingewiesen, daß diese Reaktion nur gelingt, wenn das abzulösende α -H-Atom und das freie Elektronenpaar des Stickstoffs anti-periplanar angeordnet sind (Stereoelektronisches Prinzip)¹³⁹⁾.

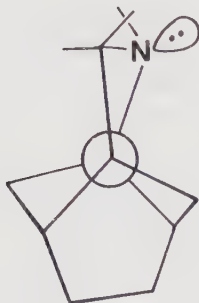
Auf die Verhältnisse beim Isochinuclidin angewendet, bedeutet dies, daß die beobachtete Ringdehydrierung aus einer verdrillten Konformation¹⁴⁰⁾ des Bicyclus heraus geschehen muß, also Verhältnisse vorliegen, wie sie von SCHNEIDER aufgrund

138) F.L.SCOTT und R.N.BUTLER, in: G.A.OLAH und P.von R. SCHLEYER, Carbonium Ions, Vol.4, S.1643, Wiley-Interscience, New York 1973

139) N.J.LEONARD und D.F.MORROW, J.Am.Chem.Soc. 80, 371 (1958)

140) W.SCHNEIDER und R.DILLMANN, Chem.Ber. 96, 2377 (1963)

theoretischer Überlegungen vorausgesagt waren.



Aus diesen Überlegungen heraus schien es interessant, diese Reaktion am 4-Azatwistangerüst durchzuführen; kann es doch als ein überbrücktes Isochinuclidin angesehen werden, bei dem die getwistete Konformation durch die zusätzliche Ethylenbrücke erzwungen wird.

Vom 4-Methyl-4-azatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decan (30) sind keine Röntgenstrukturwerte bekannt und auch vom Twistan kennt man nur berechnete Werte⁹³⁾.

Für dessen Ethylenbrücke ist eine Vertwistung von 12° berechnet worden. Modellbetrachtungen¹⁴¹⁾ lassen jedoch durchaus größere Torsionswinkel und damit die erforderliche antiperiplanare Lage der reagierenden Zentren zu.

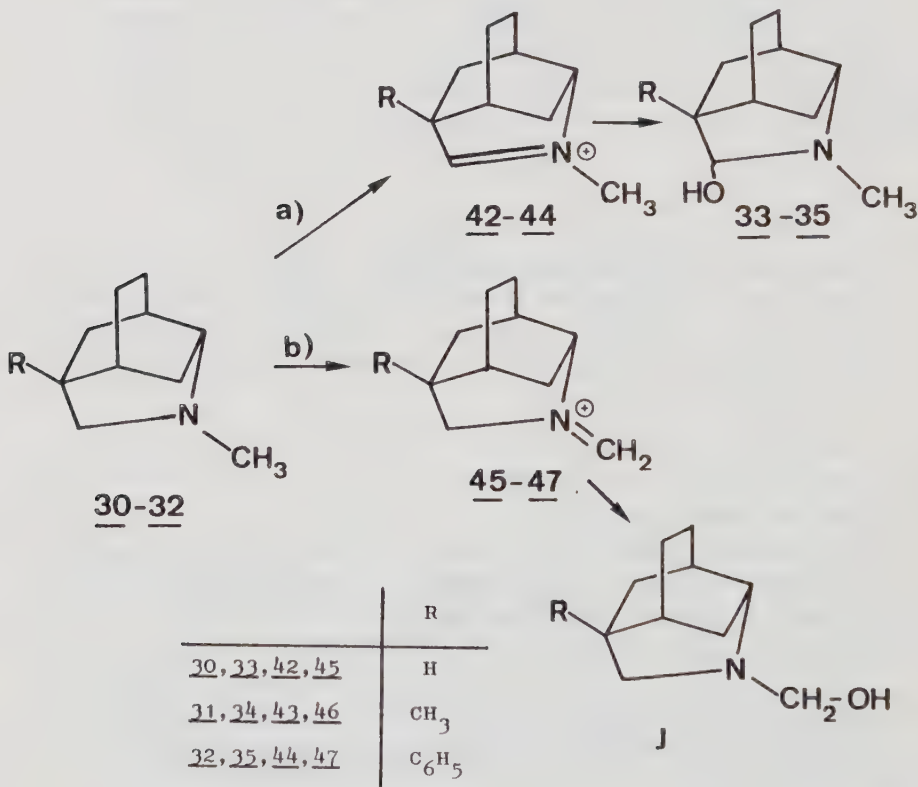
Inwieweit diese Modelle jedoch der Wirklichkeit entsprechen, läßt sich nur schwer abschätzen¹⁴²⁾. Konformationsänderungen, bedingt durch Lösungs- oder Substituenteneffekte sowohl am

141) Die Modellbetrachtungen wurden an abstands- und winkeltreuen Dreiding-Modellen der W.Büchi-Glasapparatefabrik, Flawil, Schweiz, durchgeführt.

142) H.C.MEZ und G.RIHS, Tetrahedron Lett. 1973, 3417

Stickstoff als auch am C-6-Brückenkopf, dürften an diesem starren Gerüst nicht in gleichem Ausmaß wie beim konformativ beweglicheren Isochinuclidin möglich sein.

Bei der Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung substituierter 4-Azatwistane waren prinzipiell 2 verschiedene Reaktionsverläufe zu erwarten:



- a) Ringdehydrierung zu den endocyclischen Imoniumsalzen 42, 43 und 44; nur diese sind als Vorstufen der gewünschten α-Carbinolamine 33-35 geeignet.

b) Oxidation der N-Methylseitenkette ergibt die Imoniumsalze 45, 46 und 47, aus denen beim Alkalisieren α -Carbinolamine des Typs J entstehen könnten.

Die Umsetzung des tricyclischen Amins 30 erfolgte nach der Methode von KNABE mit EDTA als Komplexbildner in 3proz. Essigsäure¹⁴³⁾.

Die Aufarbeitung des stark verfärbten Reaktionsansatzes wurde nach 24 Stunden vorgenommen, obwohl sich erst 40 % der für einen Zweielektronenentzug berechneten Menge Quecksilber abgeschieden hatte.

Es konnte dabei nur Ausgangsverbindung 30 isoliert werden. In unserem Arbeitskreis wurde wiederholt beobachtet, daß Quecksilber(II)-acetat ohne Bildung definierter Oxidationsprodukte verbraucht wurde^{63,65)}.

Die analoge Oxidation der 4-Azatwistane 31 und 32 brachte keine anderen Ergebnisse, die Brückenkopfsubstituenten sind, wie vermutet, offenbar ohne ausreichenden Einfluß auf die Stereochemie des Reaktionsablaufs.

3.1.7. Versuch der partiellen Reduktion des Lactams 3 mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH)

Die Untersuchungen, die in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden, zeigten, daß bei Verwendung von LiAlH_4 als Reduktionsmittel dessen Reduktionskraft unter den gewählten Bedingungen zu groß ist.

Die Lactame 3, 9 und 12 wurden zu den cyclischen Aminen 30, 31 und 32 reduziert, aus den Aminoestern 2, 8, 11 und 14 entstanden die Aminoalkohole (s.S.94ff.).

¹⁴³⁾ J.KNABE, Arch.Pharm. 292, 416 (1959)

Um die Reduktion auf der gewünschten Oxidationsstufe der α -Carbinolamine zu stoppen, war daher die Verwendung eines selektiven Reduktionsmittels erforderlich.

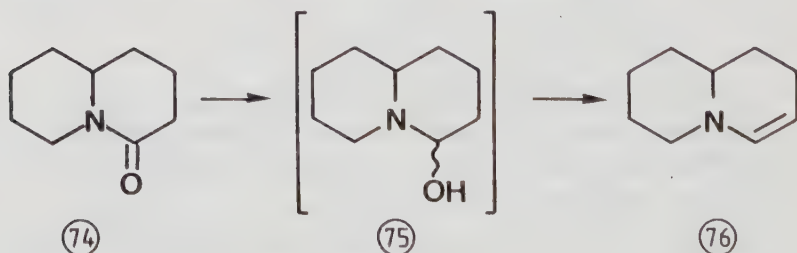
Aus der Vielzahl komplexer Hydride¹⁴⁴⁾ schien Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH)¹⁴⁵⁾ für diese Reaktion besonders geeignet.

Es ist aus der Literatur bekannt, daß damit bei tiefen Temperaturen Ester in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Aldehyden reduziert werden können¹⁴⁵⁾.

Eine Reaktion, die mit der Ester-Aldehyd-Umwandlung vergleichbar ist, stellt die Reduktion von Lactonen zu Lactolen dar¹⁴⁶⁾.



Von BOHLMANN¹⁴⁷⁾ wurde die partielle Reduktion des Lactams (74) untersucht; das α -Carbinolamin (75) konnte nicht isoliert werden, aber sein Folgeprodukt, das Enamin (76).



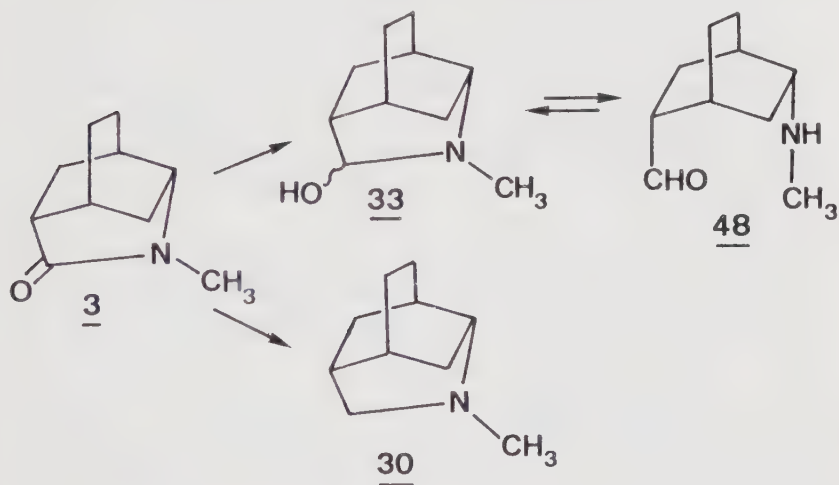
144) H.O.HOUSE, in: Modern Synthetic Reactions, Second Edition, S.45, W.A.Benjamin Inc., Menlo Park 1972

145) E.WINTERFELDT, Synthesis 1975,617 und dort zitierte Literatur

146) F.KIENZLE, Synth.Comm. 6,465(1976)

147) F.BOHLMANN, H.J.MÜLLER und D.SCHUMANN, Chem.Ber. 106, 3026(1973)

Da am 4-Azatristan-System eine Folgereaktion zum endocyclischen Enamin nicht möglich ist (s.S.59), war als Reaktionsprodukt einer partiellen Reduktion das α -Carbinolamin 33 in einem Gleichgewicht mit dem Aminoaldehyd 48 zu erwarten.



Als Ergebnis dieser nach Literaturvorschriften^{145,147)} ausgeführten Reduktion konnte in dem in 48proz. Ausbeute erhaltenen basisch reagierenden Öl an identifizierbaren Bestandteilen lediglich das Ausgangslactam 3 und das tricyclische Amin 30 festgestellt werden.

Die Aufklärung anderer Produkte gelang nicht.

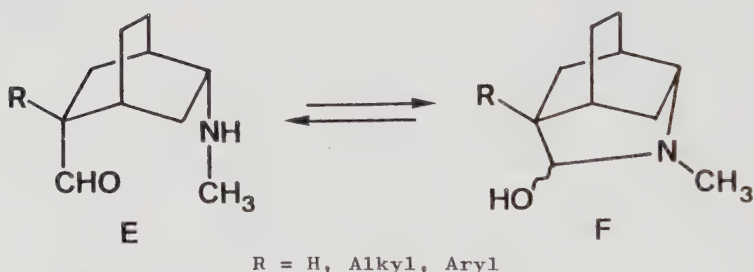
Diese Reaktion wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen wiederholt, ohne dabei andere Ergebnisse zu erzielen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die erwartete partielle Reduktion des Lactams 3 zur α -Carbinolaminstufe mit DIBAH nicht gelang. Im vorliegenden Fall zeigt DIBAH gegenüber LiAlH_4 also keinen Vorteil.

3.1.8. Untersuchungen der Amin-Carbonyl-Wechselwirkungen an Aminoaldehyden

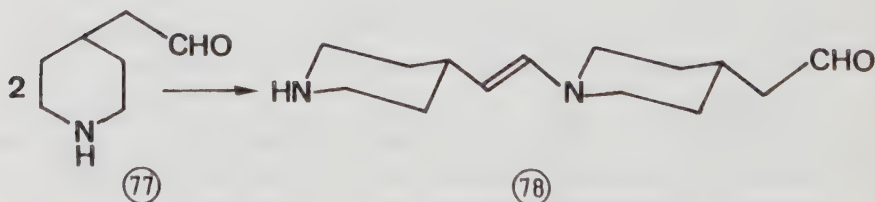
3.1.8.1. Allgemeine Bemerkungen

Nachdem die in den vorstehenden Abschnitten beschriebenen Versuche zur Darstellung eines α -Carbinolamins vom Typ F bzw. des ringgeöffneten Aminoaldehyds E nicht gelungen waren (s.S.100ff.), wurde untersucht, ob Aminoaldehyde, die auf andere Weise hergestellt werden, in einem Gleichgewicht mit den entsprechenden α -Carbinolaminen vorliegen.



Aminoaldehyde sind als instabile Verbindungen bekannt und können sich durch verschiedene Folgereaktionen stabilisieren.

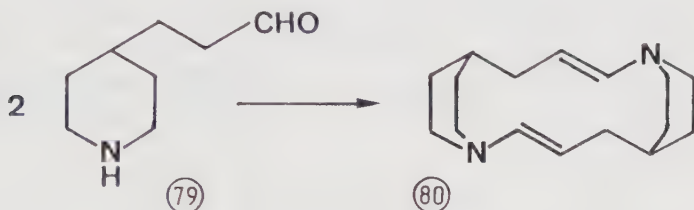
Beim Aminoaldehyd (77) wurde das dimere Enamin (78) als Hauptprodukt, neben entsprechenden Tri- und Polymeren festgestellt¹⁴⁸⁾.



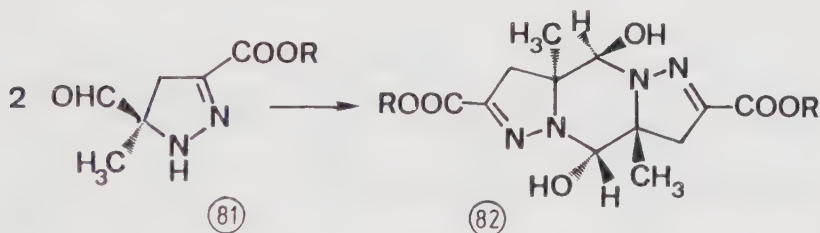
148) W.L.MEYER und R.G.OLSEN, Can.J.Chem. 45, 1459(1967)

Der zu (77) homologe Aminoaldehyd (79) reagiert überwiegend zur dimeren, ringgeschlossenen Struktur (80).

Die zu diesen Aminoaldehyden tautomeren bicyclischen α -Carbinolamine wurden nicht beobachtet¹⁴⁸⁾.



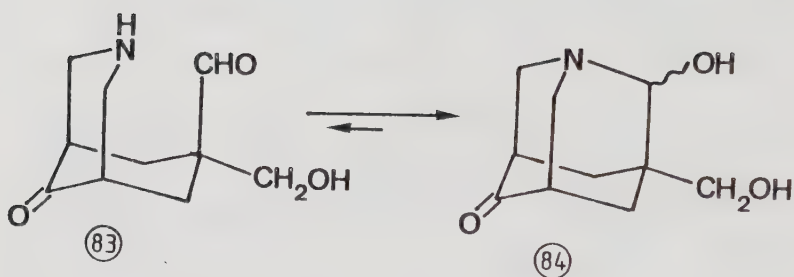
Es sind aus der neueren Literatur¹²⁰⁾ auch Beispiele bekannt, bei denen die Dimerisierung von Aminoaldehyden zu stabilen α -Carbinolaminen geführt hat:



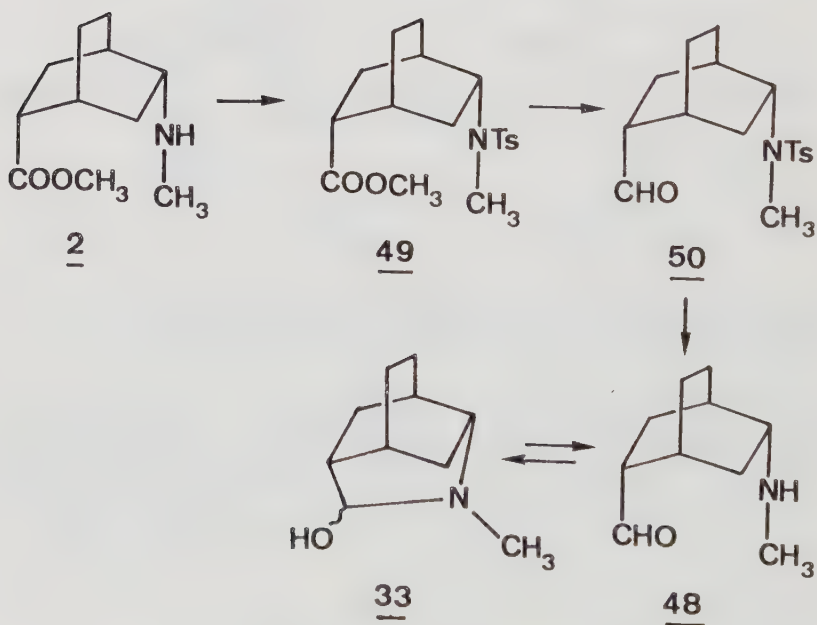
Selbst bei 90°C in DMSO zeigten Lösungen von (82) kein Gleichgewicht mit den monomeren Pyrazolinen.

Beim Aminoaldehyd (83) ist die intramolekulare Wechselwirkung zwischen der Aldehyd- und der Aminogruppe so stark ausgeprägt, daß das Gleichgewicht vollständig auf der Seite des α -Carbinolamins (84) liegt; mit spektroskopischen Methoden ist das Vorhandensein einer Aldehydgruppe auszuschließen¹⁴⁹⁾.

149) W.N.SPECKAMP und H.van OOSTERHOUT, Heterocycles 7, 165 (1977)



3.1.8.2. Versuch zur Darstellung von 5-Methylamino-bicyclo-[2.2.2]octan-endo-2-carbaldehyd (48)



Die partielle Reduktion der Esterfunktion von 2 mit DIBAH ist ein möglicher Weg zur Darstellung des gewünschten Aminoaldehyds 48.

Dazu muß die "acide" NH-Funktion blockiert werden. Diese Aufgabe erfüllt der p-Toluolsulfonsäurerest; um zum gewünschten Aminoaldehyd 48 zu gelangen, muß diese Schutzgruppe wieder abgespalten werden.

3.1.8.2.1. Darstellung von 5-(N-p-Toluolsulfonyl-methyl-amino)-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbonsäuremethylester (49)

Zur Darstellung des Sulfonamids 49 wurde der Aminoester 2 mit p-Toluolsulfonsäurechlorid in Gegenwart von 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan umgesetzt.

Nach Aufarbeitung blieb ein hellgelbes Öl zurück, das sich nach DC-Untersuchung als einheitlich erwies. Die Substanz ließ sich ohne merkliche Zersetzung destillieren; die Spektren und Elementaranalyse des dabei erhaltenen farblosen Öls stehen mit der vorgeschlagenen Struktur für 49 in Einklang.

3.1.8.2.2. Darstellung von 5-(N-p-Toluolsulfonyl-methyl-amino)-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbaldehyd (50)

Das Sulfonamid 49 wurde in einer Lösung von wasserfreiem Toluol bei -78°C mit DIBAH umgesetzt und der entstandene Aldehyd 50 mit Hilfe einer gesättigten Natriumhydrogensulfidlösung abgetrennt.

Die Ausbeute an 50 betrug 23 %.

Die DC-Untersuchung zeigt, daß ein einheitliches Produkt entstanden war.

Im ^1H -NMR-Spektrum von 50 (Abb.30) wird das Singulett bei

2,4 ppm den Methylprotonen des p-Toluolsulfonsäurerests, das bei 2,85 ppm den N-Methylprotonen zugeordnet. Das Signal des Protons am C-5 erscheint bei 3,94 ppm. Die 4 aromatischen Protonen des p-Toluolsulfonsäurerests treten bei 7,1 bis 7,8 ppm auf. Das Aldehyd-Proton tritt bei 9,6 ppm in Resonanz.

Auch die Absorptionen im IR-Spektrum von 50 zeigten, daß der Aldehyd vorlag.

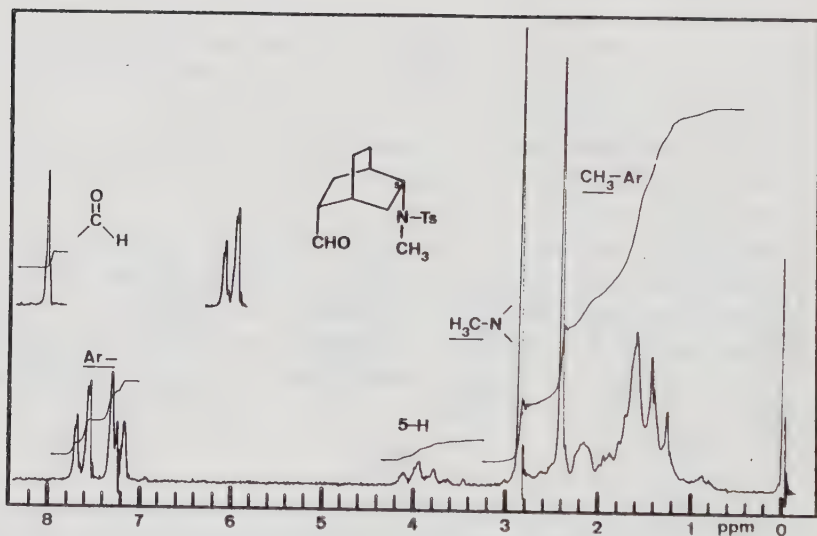
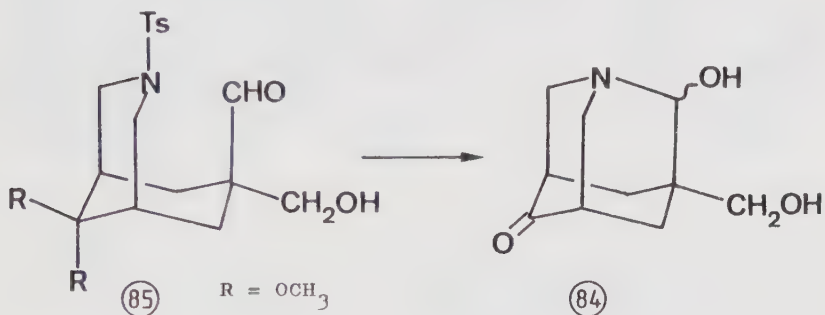


Abb. 30: ^1H -NMR-Spektrum von 50 (CDCl_3)

3.1.8.2.3. Versuch der Hydrolyse des Sulfonamids 50

Die hydrolytische Spaltung des Sulfonamids 50 wurde analog zur Abspaltung des p-Toluolsulfonsäurerests aus (85) mit konz. Salzsäure und Eisessig durchgeführt^{149, 150)}.



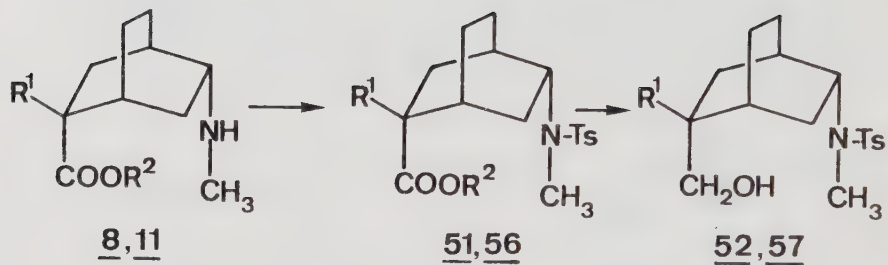
Aufgrund der beschriebenen hohen Ausbeute wurde diese Reaktion versucht, obwohl bekannt war, daß dabei Nebenreaktionen eintreten können.

Die Aufarbeitung des Reaktionsansatzes zeigte, daß keine identifizierbaren Produkte erhalten werden konnten. Offenbar war die Aldehydfunktion des Aminoaldehyds 48 Sekundärreaktionen, wie z.B. Aldolreaktion und Polymerisation eingegangen.

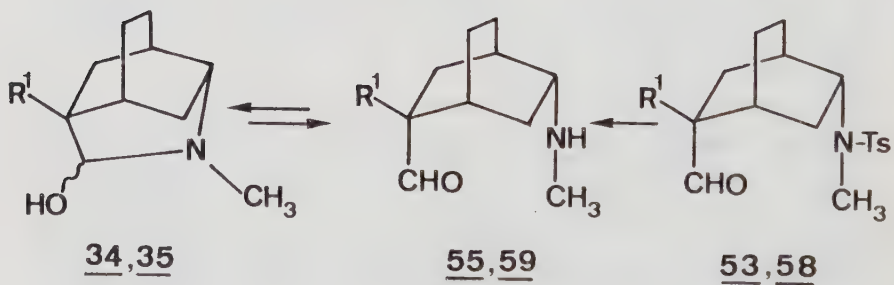
Um zumindest die störende Aldolreaktion auszuschalten, wurde versucht, Aminoaldehyde zu erhalten, die in α -Stellung zur Aldehydgruppe kein Wasserstoffatom tragen.

150) W.N.SPECKAMP, pers.Mitteilung

Schema 12:



	R^1	R^2
<u>8, 51</u>	CH_3	CH_3
<u>11, 56</u>	C_6H_5	C_2H_5



	R^1
<u>34, 52, 53, 55</u>	CH_3
<u>35, 57, 58, 59</u>	C_6H_5

3.1.8.3. Darstellung der Aminoaldehyde 55 und 59

Da die Ausbeute bei der DIBAH-Reduktion von 49 zu 50 (s.S.115) gering war, wurde ein oxidativer Zugang über die Alkohole 52 und 57 zu den Aminoaldehyden gewählt.

Mit Pyridiniumchlorochromat (PCC)¹⁵¹⁾ steht ein Oxidationsmittel zur Verfügung, bei dem die Weiterreaktion des Aldehyds nicht zu befürchten ist.

Die sekundäre Aminogruppe wird durch Tosylierung geschützt (s.Schema 12).

3.1.8.3.1. Darstellung von exo-2-Methyl-5-(N-p-toluolsulfonyl-methylamino)-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbonsäuremethylester (51) und exo-2-Phenyl-5-(N-p-toluolsulfonyl-methylamino)-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbonsäureethylester (56)

Die Tosylierung der Aminoester 8 und 11 mit p-Toluolsulfonsäurechlorid erfolgte in Gegenwart von fein gepulvertem Na_2CO_3 in einer Lösung von wasserfreiem Dioxan.

Die Aufarbeitung ergab kristalline Produkte, die Ausbeute an 51 betrug 87 %, die an 56 belief sich auf 91 %.

3.1.8.3.2. Reduktion von 51 und 56 mit LiAlH_4

Die Reduktion der Ester 51 und 56 mit LiAlH_4 in THF lieferte die kristallinen Alkohole 52 und 57 in 71- bzw. 75proz. Ausbeute.

151) E.J.COREY und J.W.SUGGS, Tetrahedron Lett. 1975,2647

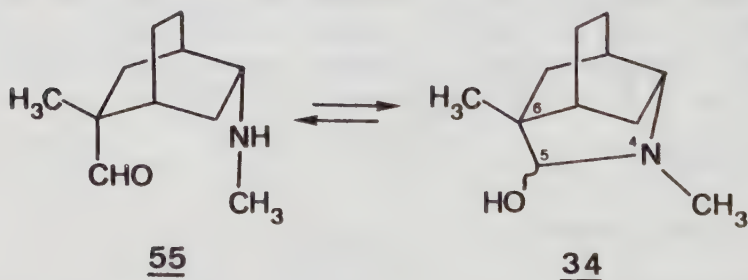
3.1.8.3.3. Darstellung von *exo*-2-Methyl-5-(*N*-*p*-toluolsulfonyl-methylamino)-bicyclo[2.2.2]octan-*endo*-2-carbaldehyd (53)

Analog einer Literaturvorschrift¹⁵¹⁾ wurde 52 mit PCC oxidiert. Die Aufarbeitung lieferte ein Öl, dessen spektrale Daten mit der Struktur 53 in Einklang stehen.

Da sich dieses Öl als leicht zersetzlich erwies, wurde zur Charakterisierung des Aldehyds das 2,4-Dinitrophenylhydrazon 54 hergestellt, dessen Elementaranalyse und IR-Spektrum die Struktur sichern.

3.1.8.3.4. Darstellung von 4,6-Dimethyl-4-azatricyclo-[4.4.0.0^{3,8}]decanol-(5) (34)

Nach hydrolytischer Abspaltung der *N*-Schutzgruppe aus 53 sollte aus dem dabei entstehenden Aminoaldehyd 55 die Bildung des tautomeren α -Carbinolamins 34 möglich sein.



53 wurde wegen seiner Unbeständigkeit sofort nach seiner Herstellung wie vorstehend angegeben (s.S. 117) hydrolysiert.

Nach Aufarbeitung blieb ein gelbes Öl zurück.

Im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts ist zu erkennen, daß noch geringe Mengen einer Verbindung mit einer Aldehydfunktion in der Mischung vorliegt.

Nach mehrtägigem Stehen im Kühlschrank kristallisierte das Öl teilweise durch, die farblosen Kristalle ließen sich aus THF umkristallisieren (Schmp. 86°C). Das IR-Spektrum dieser kristallinen Verbindung (Abb. 31) zeigt keine Carbonylabsorption, bei 3200 cm^{-1} wird aber eine OH-Bande registriert.

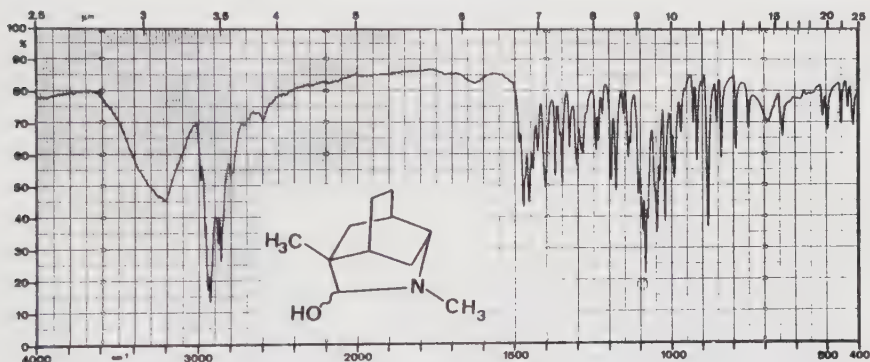


Abb. 31: IR-Spektrum von 34 (KBr)

Das ^1H -NMR-Spektrum von 34 (Abb. 32) zeigt die Singulets der beiden Methylgruppen bei 0,96 bzw. 2,4 ppm.

Die Absorption des Multipletts bei 2,64 ppm wird dem Brückenkopfproton am C-3 von 34 zugeordnet.

Die konzentrationsabhängige Lage des OH-Protons wird bei 1,9 ppm registriert. Bei 5 ppm tritt das Proton am C-5 als extrem verbreitertes Signal auf. Eine Erklärung für diese Signalform kann bisher (ohne weitere Untersuchung, z.B. temperaturabhängiges ^1H -NMR) nicht gegeben werden. Es sei aber darauf hingewiesen, daß sowohl Lage als auch Signalform dieses Protons dem entsprechenden Proton am C-3 des α -Carbinolamins (86) gleichen⁶⁸⁾.

Aus den spektroskopischen Untersuchungen ergeben sich keine Hinweise auf das Vorliegen nachweisbarer Mengen des Aminoaldehyds 55.

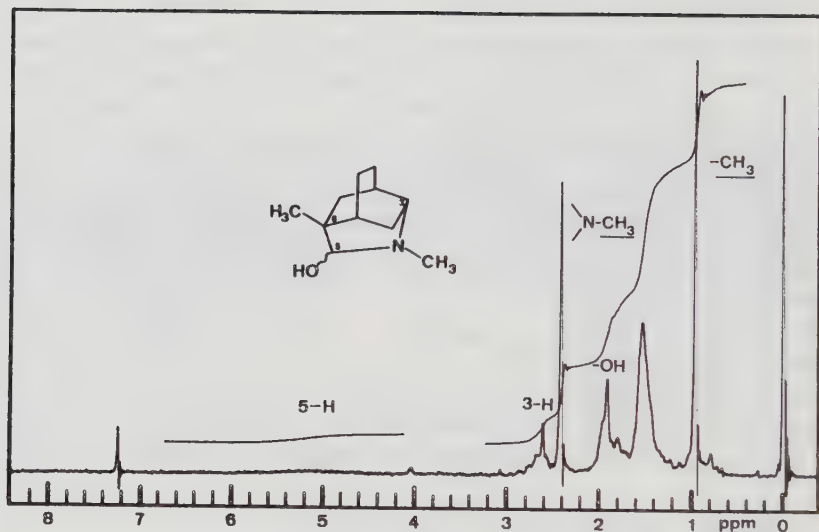
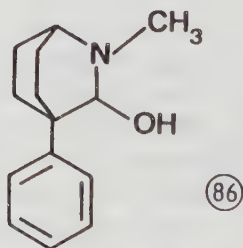


Abb. 32: ^1H -NMR-Spektrum von 34 (CDCl_3)

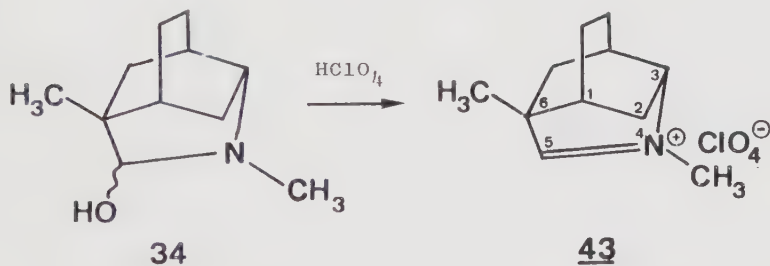


Eine dampfdruckosmometrische Molekulargewichtsbestimmung zeigt Werte zwischen 185 und 187 (ber.: 181,28).

Zusammen mit der Elementaranalyse können di- und polymere Strukturen ausgeschlossen und die Struktur 34 als gesichert angesehen werden.

Die ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchung der Mutterlauge zeigt bei 9,4 ppm ein Resonanzsignal für ein Aldehydproton, das vermutlich aus dem entsprechenden trans-Produkt von 55 stammt. Diese Verbindung ist nicht in der Lage, intramolekulare Amin-Carbonyl-Wechselwirkungen einzugehen.

3.1.8.3.5. Darstellung von 4,6-Dimethyl-4-azoniatricyclo-[4.4.0.0^{3,8}]dec-4-en-perchlorat (43)



Eine Lösung von 34 in Ether wurde mit ethanolischer Perchlorsäurelösung versetzt, die nach einiger Zeit ausfallenden Kristalle erwiesen sich als das Imoniumperchlorat 43.

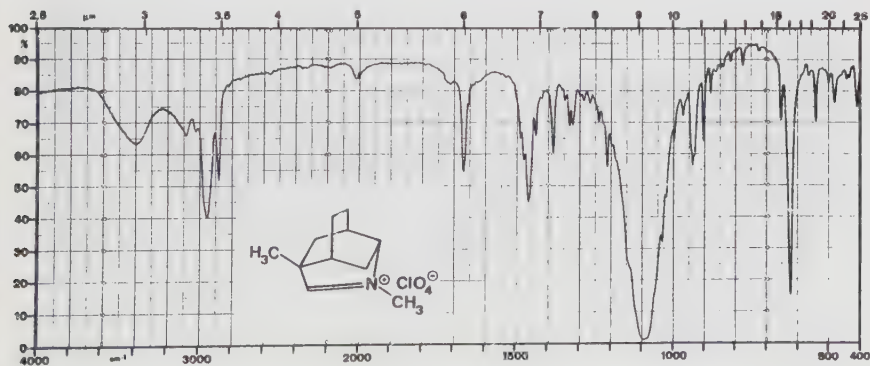


Abb. 33: IR-Spektrum von 43 (KBr)

Im IR-Spektrum von 43 (Abb.33) ist die Imoniumbande bei 1670 cm^{-1} zu erkennen.

Im ^1H -NMR-Spektrum von 43 tritt bei 4,34 ppm ein Multiplett auf, das dem Proton am C-3 zugeordnet wird. Das Proton am C-5 erscheint bei 9,02 ppm, die N-Methylgruppe als verbreitertes Singulett bei 3,8 ppm.

3.1.8.3.6. Darstellung von exo-2-Phenyl-5-(N-p-toluolsulfonyl-methylamino)-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbaldehyd (58)

Die Oxidation des Alkohols 57 (s.Schema 12, S.118) mit PCC lieferte nach Aufarbeitung den kristallinen Aldehyd 58 in 86proz. Ausbeute.

3.1.8.3.7. Hydrolytische Abspaltung des p-Toluolsulfonsäurerests aus 58

Die Abspaltung des p-Toluolsulfonsäurerests und die Aufarbeitung geschah analog der Reaktion mit Aldehyd 53.

Dabei fiel in 31proz. Ausbeute ein Öl an, das sich nicht zur Kristallisation bringen ließ, und aufgrund von DC-Untersuchungen aus mindestens 4 Komponenten bestand.

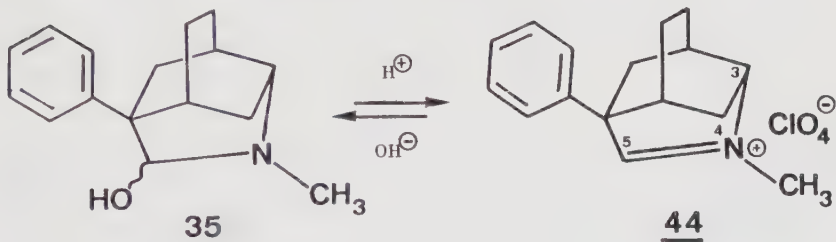
In den Spektren dieses Rohprodukts waren noch geringe Spuren an Aldehyd-Verbindungen zu erkennen.

Zur Reinigung wurde eine Trennung des Substanzgemisches an einer Trockensäule¹⁵²⁾ aus Kieselgel durchgeführt. Von der Hauptfraktion, die sich ebenfalls nicht kristallisieren ließ, wurde ein IR- und ein ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen.

152) B.LOEV und M.M.GOODMAN, Chem.Ind. (London) 1967,2026

Beiden Spektren ist kein Hinweis auf eine Aldehydgruppe zu entnehmen, dagegen sind sie mit der Struktur des α -Carbinolamins 35 in Einklang zu bringen.

Da sich diese ölige Substanz als unbeständig erwies, wurde mit ethanolischer Perchlorsäurelösung ein Salz hergestellt, das sich als Imoniumsalz 44 erwies.



Das im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 4-Methyl-6-phenyl-4-azoniatri-cyclo[4.4.0. 3,8]dec-4-en-perchlorat (44) (Abb.35) bei 4,52 ppm auftretende Multipllett wird dem Proton am C-3, das verbreiterte Signal bei 3,84 ppm den N-Methylprotonen zugeordnet. Bei 9,24 ppm tritt das C-5-Proton in Resonanz.

Diese Daten stimmen mit den vergleichbaren Signalen des C-6-methylsubstituierten Imoniumperchlorats 43 überein (s.S.124).

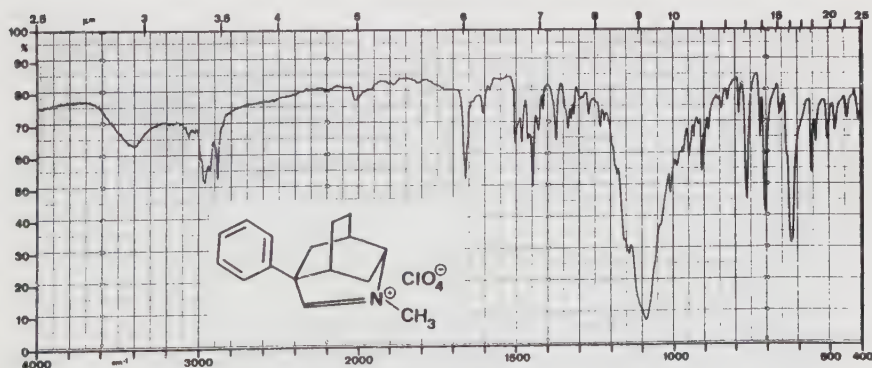


Abb.34: IR-Spektrum von 44 (KBr)

In Verbindung mit dem IR-Spektrum (Abb.34) und der Elementaranalyse kann deshalb die Struktur 44 für gesichert angesehen werden.

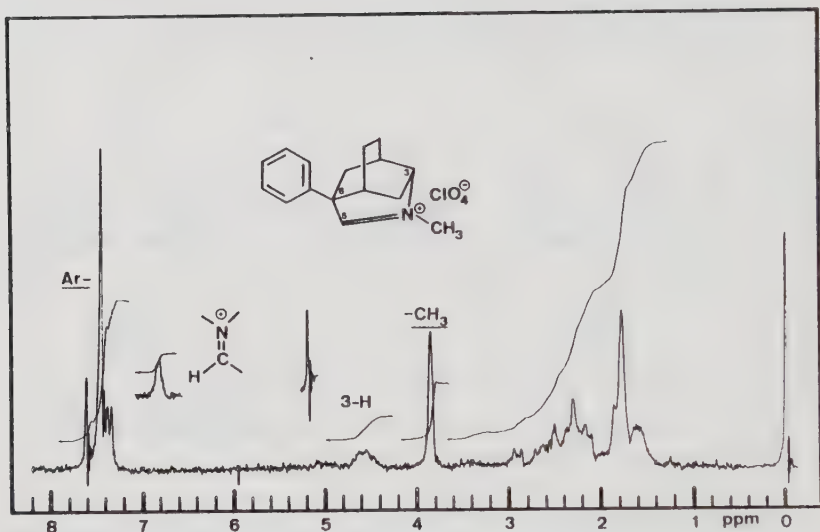


Abb. 35: ^1H -NMR-Spektrum von 44 ($\text{CDCl}_3/[\text{D}_6]\text{DMSO}$)

3.1.8.3.8. Reaktion des Imoniumsalzes 44 mit Natronlauge

Nucleophiler Angriff des Hydroxylions am elektronenverarmten C-5-Atom des Imoniumsalzes 44 sollte das α -Carbinolamin 35 liefern¹³⁸⁾ (s.S.23).

Dabei war zu klären, ob dieses stabil ist oder Folgereaktionen eingeht.

Eine wäßrige Lösung von 44 wurde mit 6 N NaOH behandelt und mit Ether extrahiert.

Die Aufarbeitung lieferte ein Öl.

Ein sofort davon aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum zeigt Absorptionssignale, die mit der vorgeschlagenen Struktur für das α -Carbinolamin 35 in Übereinstimmung stehen und den charak-

teristischen Signalen des α -Carbinolamins 34 entsprechen.
Im Aldehydprotonenbereich wird keine Resonanz registriert.

Das Fehlen einer Carbonylabsorption im IR-Spektrum (Abb.36)
ist als zusätzlicher Hinweis auf das Vorliegen der Halbami-
nalstruktur 35 zu werten.

Die spektroskopischen Befunde geben keinen Hinweis auf das
Vorhandensein eines Tautomerengleichgewichts mit dem Amino-
aldehyd 59 (s.S.118).

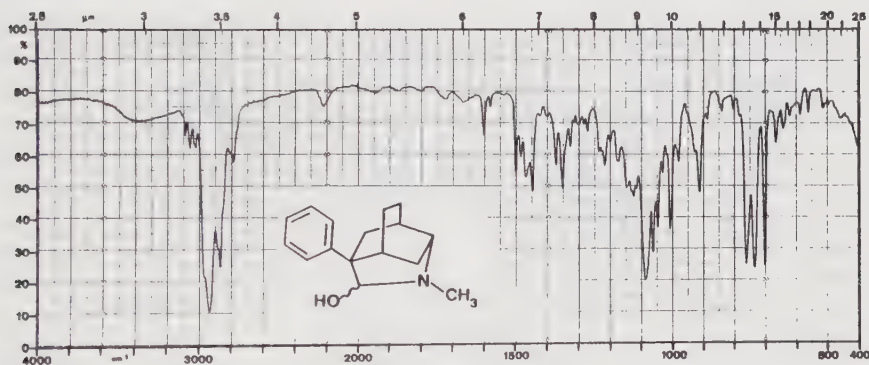


Abb.36: IR-Spektrum von 35 (Film)

3.1.8.4. Zusammenfassung des Abschnitts 3.1.8.

Bei den Umsetzungen der tricyclischen Lactame mit verschiede-
nen lithiumorganischen Reagenzien wurden nur Aminoketone iso-
liert, die Zwischenstufen, die α -Carbinolamine, waren dagegen
nicht isolierbar.

Anzeichen für Amin-Carbonyl-Wechselwirkungen fehlen (Abschn.
3.1.2.).

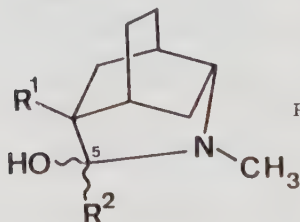
Bei der Synthese der Aminoaldehyde 55 und 59 wurden jedoch,
bedingt durch Amin-Carbonyl-Wechselwirkungen, die α -Carbinol-

amine 34 und 35 erhalten (s.S.120ff.).

Nach den vorliegenden Untersuchungen ist die Wechselwirkung so stark ausgeprägt, daß der Anteil der Aminoaldehydformen im Gleichgewicht praktisch vernachlässigt werden kann.

Das unterschiedliche Verhalten von Aminoketonen und Aminoaldehyden im 4-Azatwistansystem kann folgendermaßen erklärt werden:

1. Aldehydgruppen stellen stärker nucleophile Zentren als Ketogruppen dar.
2. Durch die Einführung von Alkyl- oder Arylsubstituenten in die Position 5 von Halbaminalen des 4-Azatwistanol-(5)-Gerüsts liegt eine größere sterische Hinderung der Amin-Carbonylwechselwirkung vor als im Falle eines H-Atoms in dieser Stellung. Im Zusammenhang mit der Spannung des Systems ist nur die Isolierung von ringgeöffneten Produkten möglich.



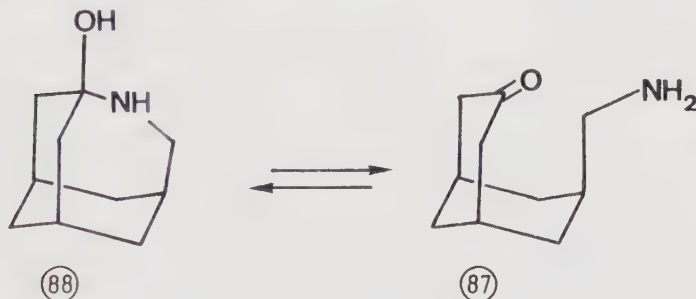
$R^1, R^2 = \text{H, Alkyl, Aryl}$

Zum Abschluß dieser Betrachtungen sei nochmals darauf hingewiesen, daß für intramolekulare Wechselwirkungen nur die bis-endo-substituierten Bicyclo[2.2.2]octane (cis-Produkte) geeignet sind. Die beim aufgezeichneten Syntheseweg zwangsläufig anfallenden trans-Verbindungen zersetzen sich mit der Zeit zu nicht identifizierten Produkten.

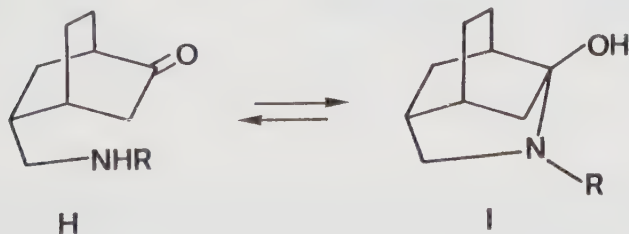
3.2. Die α -Carbinolamine I (s.S.24)

3.2.1. Allgemeine Betrachtungen

Wechselwirkungen zwischen Amin- und Ketofunktionen können bei cyclischen Verbindungen beobachtet werden, bei denen durch diese Reaktion ein neuer Brückenkopf gebildet wird. So liegt z.B. das bicyclische Aminoketon (87) in einem Gleichgewicht mit dem tautomeren Azahomoadamantan-Derivat (88) vor^{153,154}).



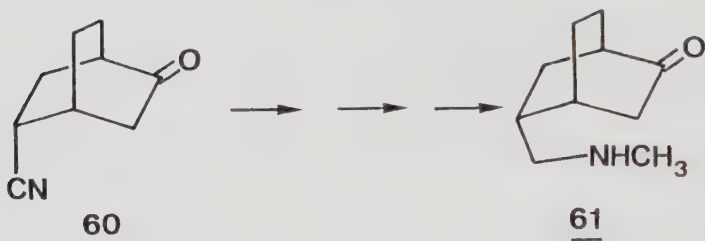
Um zu α -Carbinolaminen gleichen Typs (Typ I) mit Azatwistangerüst zu gelangen, sollte ein Aminoketon H hergestellt und anhand der spektroskopischen Befunde geklärt werden, ob ein Tautomerengleichgewicht vorliegt:



153) P.KOVACIC, J.H.LIU, E.M.LEVI und P.D.ROSKOS, J.Am. Chem.Soc. 93,5801(1971)

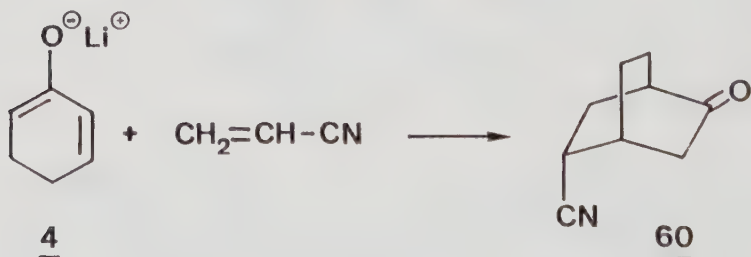
154) S.J.PADEGIMAS und P.KOVACIC, J.Org.Chem. 37,2672(1972)

Als Ausgangsprodukt für die Darstellung eines Aminoketons vom Typ H schien das Ketonitril 60 geeignet, aus dem in wenigen Schritten das Aminoketon 61 erhalten werden könnte.



3.2.2. Versuch der Darstellung von 5-Oxo-bicyclo[2.2.2]-octan-endo-2-carbonitril (60)

Analog der Herstellung des Ketoesters 1 aus dem Cyclohexen-dienolat 4 sollte mit Acrylnitril als Michael-Reaktionspartner das Ketonitril 60 zugänglich sein (s.S.27).



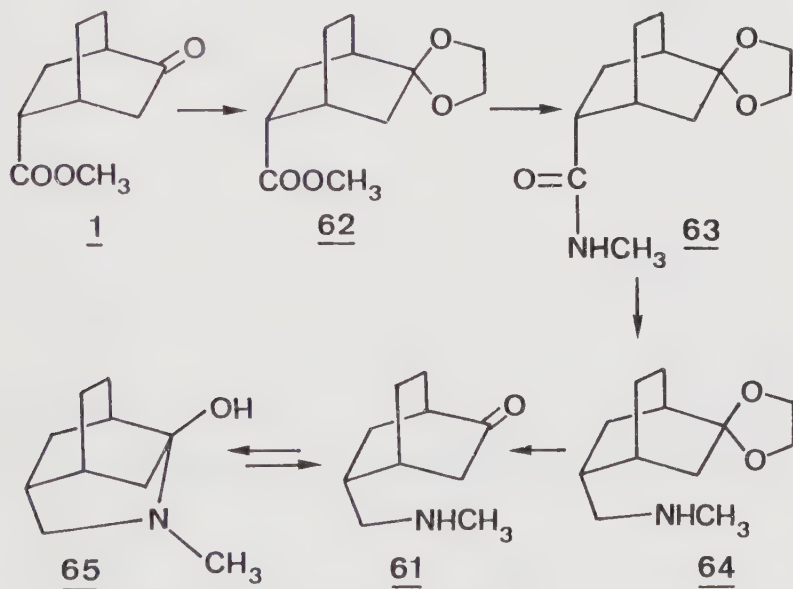
Trotz Variation der Reaktionsbedingungen gelang die Herstellung von 60 nicht; die Polymerisation des Michael-Akzeptors konnte nicht vermieden werden. Ähnliche Beobachtungen wurden auch schon von anderen Autoren bei analogen Reaktionen gemacht¹⁵⁵⁾.

¹⁵⁵⁾ J.d'ANGELO, Tetrahedron 32,2979(1976)

3.2.3. Darstellung von endo-2-Methylaminomethyl-bicyclo-[2.2.2]octanon-(5) (61)

Da die Herstellung des Ketonitrils 60 über eine doppelte Michael-Addition nicht gelungen war, wurde, ausgehend vom schon verwendeten Ketoester 1 die Herstellung von 61 auf nachstehendem Weg verfolgt:

Schema 13:



Nach Ketalisierung von 1 wurde das Amid 63 hergestellt. Des-
sen Reduktion zum Amin 64, gefolgt von einer sauren Hydro-
lyse, sollte das gewünschte Aminoketon 61 ergeben.

3.2.3.1. Darstellung von 6,9-Ethano-1,4-dioxaspiro[4.5]- decan-endo-8-carbonsäuremethylester (62)

Das Ketal 62 wurde durch 38stündiges Erhitzen von 1 mit Ethylenglykol in benzolischer Lösung und p-Toluolsulfonsäure als Katalysator am Wasserabscheider dargestellt. Nach Aufarbeitung fiel 62 als ölige Substanz an. Das Rohprodukt enthielt noch geringe Mengen an unumgesetztem Ketoester 1.

Zur weiteren Reinigung wurde deshalb mit konz. Pyrosulfitlösung ausgeschüttelt und anschließend destilliert.

3.2.3.2. Darstellung von 6,9-Ethano-1,4-dioxaspiro[4.5]- decan-endo-8-carbonsäuremethamid (63)

Zur Herstellung von 63 wurde das Ketal 62 in einer 30proz. methanolischen Methylaminlösung bei Raumtemperatur in einem verschlossenen Kolben gerührt und das Fortschreiten der Reaktion gaschromatographisch verfolgt.

Nach 4 Tagen ergab die Aufarbeitung ein kristallines Produkt in 90proz. Ausbeute, dessen Identität mit Hilfe von Elementaranalyse und spektroskopischen Methoden bestimmt wurde.

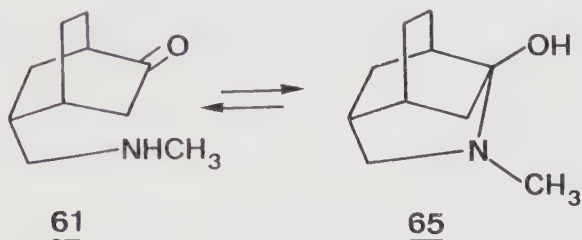
3.2.3.3. Darstellung von 6,9-Ethano-endo-8-methylamino- methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (64)

Das Amin 64 ließ sich aus 63 mit LiAlH_4 durch 5stündiges Erhitzen in THF in 85proz. Ausbeute herstellen. Ein einheitliches analysenreines Produkt war durch Kugelrohrdestillation erhältlich.

3.2.3.4. Hydrolyse des Ketals 64

Zur Abspaltung der Ketalfunktion wurde 64 mit Salzsäure hydrolysiert. Aus dem dabei zunächst entstandenen Hydrochlorid von 61 wurde die Base freigesetzt und das nach Aufarbeitung erhaltene basisch reagierende Öl im Kugelrohr destilliert.

Aus den Spektren sollte geklärt werden, ob ein Tautomerengleichgewicht zwischen 61 und 65 vorliegt.



Das IR-Spektrum von 61 (Abb.37) zeigt im 6 μ -Bereich eine starke Carbonylabsorption bei 1725 cm⁻¹.

Wird das IR-Spektrum in verschiedenen Lösungsmitteln aufgenommen, ändern sich weder Lage noch Intensität der Carbonylvalenzschwingung.

Im Gegensatz zum Hydrochlorid von (87) ist auch im Hydrochlorid von 61 eine starke Carbonylbande bei 1720 cm⁻¹ zu sehen.

Aus dem ¹H-NMR-Spektrum kann ein Anteil von 65 im möglichen Gleichgewicht nicht nachgewiesen werden.

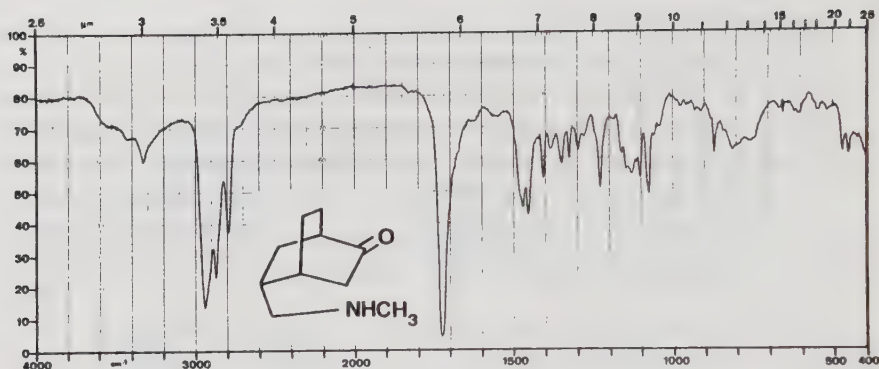


Abb.37: IR-Spektrum von 61 (Film)

3.2.4. Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Abschnitten 3.2.3.

Der Ketoester 1 konnte in 4 Stufen in das Aminoketon 61 überführt werden.

Die dazu tautomere α -Carbinolaminform 65 war spektroskopisch nicht nachweisbar.

Wenn sich ein Gleichgewicht zwischen 61 und 65 überhaupt einstellt, liegt es weitestgehend auf der Seite des Aminoketons 61.

Diese Verbindung verhält sich also anders als das Aminoketon (87). Der Grund für das unterschiedliche Verhalten ist in den außergewöhnlichen Spannungsverhältnissen des Twistengerüsts, verglichen mit denen am Homoadamantansystem, zu suchen.

4. Zusammenfassung

Es war Ziel der vorliegenden Arbeit, verschiedene α -Carbinolamine mit 4-Azatwistangerüst herzustellen, die Stabilität dieser Verbindungen zu untersuchen und deren eventuelle Folgereaktionen aufzuklären.

Als Ausgangsverbindung für einen Teil dieser Untersuchungen wurde 4-Methyl-4-azatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decanon-(5) (2) hergestellt (s.S.25ff.).

Die Synthese der noch nicht beschriebenen C-6-brückenkopf-substituierten 4-Azatwistanone-(5), 4,6-Dimethyl-4-azatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decanon-(5) (2) und 4-Methyl-6-phenyl-4-azatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decanon-(5) (12), gelang auf analogem Weg durch Verwendung substituierter Acrylsäureester (s.S.35ff.).

Das bislang unbekannte 4-Phenyl-4-azatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decanon-(5) (15) wurde, ausgehend von 5-Oxo-bicyclo[2.2.2]-octan-endo-2-carbonsäuremethylester (1), in 3 Schritten dargestellt. (s.S.48).

Die reduktiven Alkylierungen des Lactams 3 mit Methyllithium (s.S.60ff.), Phenyllithium (s.S.64ff.), 2-Pyridyllithium (s.S.74ff.) lieferten die Aminoketone 16B, 17B und 23B; die entsprechenden tautomeren α -Carbinolamine 16A, 17A und 23A konnten nicht nachgewiesen werden. Bei der Umsetzung von 3 mit Benzyllithium (s.S.67ff.) entstand bei der Destillation aus dem zunächst isolierten Aminoketon 20B durch Wasserabspaltung fast ausschließlich das durch Konjugation stabilisierte Enamin 21. Dieses erwies sich als äußerst hydrolyseempfindlich, so daß in Gegenwart von Wasser ausschließlich das Aminoketon 20B nachgewiesen werden konnte (s.S.73).

Um den Einfluß eines raumerfüllenden Substituenten zu untersuchen, wurde das Lactam 12 mit Phenyllithium umgesetzt. Dabei fiel aber lediglich das Aminoketon 24B an. Es ließ sich keine Wechselwirkung zwischen Amino- und Ketofunktion nachweisen (s.S.80).

Bei der Umsetzung von 15 mit Phenyllithium (s.S. 86) und n-Butyllithium (s.S. 90ff.) entstanden die Anilinoalkohole 26 bzw. 28. Der Reaktionsmechanismus wird diskutiert (s.S. 91).

Die Reduktion der Lactame 3, 9 und 12 mit LiAlH_4 ergab die tricyclischen Amine, 4-Methyl-4-azatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decan (30), 4,6-Dimethyl-4-azatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decan (31) und 4-Methyl-6-phenyl-4-azatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decan (32) (s.S. 94ff.).

Aus dem N-Phenyllactam 15 entstand bei der LiAlH_4 -Reduktion unter Ringöffnung (5-Phenylamino-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methanol (36) (s.S. 98)

LiAlH_4 -Reduktion der Aminoester 2, 8, 11 und 14 führte zu den Aminoalkoholen 39, 40, 41 und 36 (s.S. 100ff.).

Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierungen der 4-Azatwistane 30, 31 und 32 blieben ohne Erfolg (s.S. 106).

Um Tautomerengleichgewichte zwischen α -Carbinolaminen und Aminoaldehyden zu untersuchen, wurde die Synthese von Aminoaldehyden durchgeführt. Dabei sind nur die beim gewählten Syntheseweg anfallenden cis-Produkte für Untersuchungen intramolekularer Wechselwirkungen geeignet.

Ausgangsprodukte für die Darstellung solcher Aminoaldehyde waren die Aminoester 2, 8 und 11 (s.S. 114ff.).

Die Reduktion von 5-(N-p-Toluolsulfonyl-methylamino)-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbonsäuremethylester (49) mit DIBAH lieferte den Aldehyd 50, der sich aber bei der hydrolytischen Abspaltung der Schutzgruppe vollständig zersetzte (s.S. 115).

Um Störaktionen bei der Abspaltung der Schutzgruppe weitgehend zu vermeiden, wurde die Herstellung von Aminoaldehyden durchgeführt, die in α -Stellung zur Aldehydfunktion keine Wasserstoffatome tragen (s.S. 119ff.).

Bei der hydrolytischen Abspaltung der Tosylgruppe aus den Aldehyden 53 und 58 entstanden 4,6-Dimethyl-4-azatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decanol-(5) (34) (s.S. 120ff.) bzw. 4-Methyl-

6-phenyl-4-azatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decanol-(5) (35)
(s.S. 124). Diese α -Carbinolamine lassen mit spektroskopischen Methoden keine Gleichgewichtslage mit den tautomeren Aminoaldehyden erkennen.

Bei der Salzbildung entstanden daraus die Imoniumsalze 43 und 44 (s.S. 123ff.).

Zur Synthese der α -Carbinolamine vom Typ I (s.S. 129) wurde als Ausgangsprodukt der Ketoester 1 gewählt, der in das Aminoketon 61 überführt wurde. Die spektroskopischen Untersuchungen lassen keinen Hinweis auf eine etwa vorhandene Amin-Carbonyl-Wechselwirkung zu (s.S. 134).

5. Experimenteller Teil

5.1. Allgemeine Hinweise

Schmelzpunkte:

Kofler Heiztischmikroskop der Firma Reichert (Wien)
(Alle Werte sind unkorrigiert)

IR-Spektren:

Beckman Spektrophotometer IR 33
Beckman Spektrophotometer IR 4240

¹H-NMR-Spektren:

Varian Kernresonanzspektrometer T 60 (60 MHz)
Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS)
Chemische Verschiebung in δ (ppm); $\delta_{\text{TMS}} = 0,0$ (ppm)
Die Ziffer hinter der Protonenmenge gibt die Position
der H-Atome am entsprechenden Atom des Gerüsts an.

Gaschromatogramme:

Beckman Gaschromatograph GC-M 1240
Perkin-Elmer Gaschromatograph Mod.F 22

Elementaranalysen:

Pharmazeutisches Institut der Universität Freiburg

Dünnschichtchromatographie:

DC-Alufolien; Kieselgel 60 F₂₅₄ "Merck"
(Schichtdicke 0,2 mm)

Standardlaufmittel:

CHCl₃; CHCl₃/Ethanol (25:1); CHCl₃/Ethanol (25:3);
Benzol; Cyclohexan;

Detektion:

UV-Bestrahlung oder Anfärben mit Iod

5.2. Beschreibung der Versuche

5-Oxo-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbonsäuremethylester (1)

Unter Argon werden zu einer Lösung von 14,2 g (10,1 mmol) wasserfreiem Isopropylcyclohexylamin (ICA; über CaH_2 destilliert) in 200 ml wasserfreiem THF bei -23°C mit einer Spritze durch eine Siliconserumkappe 57 ml einer 1,61 M Lösung von n-Butyllithium¹⁵⁶⁾ in Hexan (9,17 mmol) langsam eingespritzt. Die Mischung wird 20 min gerührt. 8,8 g (9,16 mmol) frisch destilliertes Cyclohexanon-(2) werden innerhalb 15 min zugegeben und weitere 50 min gerührt. Zu der gelb gefärbten Lösung werden langsam 8,7 g (10,1 mmol) über Hydrochinon frisch destillierter Acrylsäuremethylester getropft. Nach 2stdg. Rühren bei -23°C werden Ether und Wasser zur Reaktionsmischung zugegeben. Die wäßrige Phase wird mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mehrmals mit 1 N Salzsäure und gesättigter Natriumsulfatlösung gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel entfernt, es bleibt ein farbloses Öl zurück.

Ausbeute: 14,8 g (81 %) (Lit.⁷²⁾ 90 %)

Sdp. $102^\circ\text{C}/0,7$ Torr (Lit.⁷²⁾ $100-104^\circ\text{C}/0,65-0,75$ Torr)

IR (Film): 1730 cm^{-1} (Ester- und Keton- $\text{C}=\text{O}$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3,69$ (s; 3H, $\text{CO}_2\text{-CH}_3$)

5-Methylamino-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbonsäuremethylester (2)

3,64 g (20 mmol) 1 werden nach Lit.⁴⁸⁾ mit 3,5 ml 30proz. methanolischer Methylaminlösung in Gegenwart von 200 mg vorhydriertem PtO_2 bei Atmosphärendruck und Raumtemperatur hydriert.

Ausbeute: 3,4 g (87 %) (Lit.⁴⁸⁾ 87 %)

Sdp. 95°C/0,5 Torr

IR (Film): 3350 (NH), 1730 cm⁻¹ (Ester-C=O)

¹H-NMR-Spektrum: s.S.32

4-Methyl-4-azatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decanon-(5) (3)

5,3 g (26,8 mmol) Aminoester 2 (Isomerengemisch) werden nach Lit.⁴⁸⁾ im Metallbad bei 250-270°C cyclisiert. Der ölige, dunkle Rückstand wird in Chloroform aufgenommen und säulenchromatographisch gereinigt.

Präparative Säulenchromatographie von 5 g Rohprodukt:

Säule: Kieselgel 60 "Merck" (Korngröße: 0,2-0,5 mm)

Höhe: 60 cm; Durchmesser: 2,5 cm

Fließmittel: Chloroform

Tropfgeschwindigkeit: 25-30/min

Elutionsdauer: ca. 10 h

Ausbeute: 1,68 g (38 %)

Sdp. 101-102°C/1 Torr (Lit.⁶⁹⁾ 146-147°C/10 Torr)

IR-Spektrum: s.S.56

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,62 (m; 1H, 6), 2,86 (s; 3H, CH₃-N),
3,45 (m; 1H, 3)

5-Oxo-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbonsäure (5)

3,64 g (20 mmol) Ketoester 1 werden unter Rühren und Eiskühlung mit 30 ml 5proz. Natronlauge versetzt. Man rührt 1 h bei Raumtemperatur und extrahiert die alkalische Phase mehrmals mit Ether. Die wäßrige Phase wird mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Ether extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels bleiben Kristalle zurück.

Ausbeute: 3 g (89 %)

Schmp. 92°C (aus Essigester)

Elementaranalyse: $C_9H_{12}O_3$ (168,19)

Ber.: C 64,27 H 7,19

Gef.: C 64,01 H 7,12

IR (KBr): 1725 (Keton-C=O), 1695 cm^{-1} (Säure-C=O)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1,5-3 (m; 11H), 9,7 (s, breit; 1H, OH)

exo-2-Methyl-5-oxo-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbonsäure-methylester (7)

Die Herstellung des Lithiumamids erfolgt wie bei 1 aus 7,2 g (50,9 mmol) Isopropylcyclohexylamin (über CaH_2 destilliert) und 30 ml (48,3 mmol) n-Butyllithiumlösung¹⁵⁶⁾ in 100 ml wasserfreiem THF. Bei -25°C werden 4,64 ml (48,3 mmol) Cyclohexanon-(2) eingespritzt. Die Lösung wird 20 min bei dieser Temperatur gerührt. Bei -10 bis -15°C werden 5,8 ml (54,2 mmol) Methacrylsäuremethylester (frisch über Hydrochinon destilliert) langsam zugegeben. Nach 3 h bei dieser Temperatur wird die klare Lösung auf eine Mischung aus Eis, 200 ml 1N Salzsäure und Ether gegossen. Nach üblicher Aufarbeitung bleibt nach Trocknen und Abziehen des Lösungsmittels eine hellgelbe Flüssigkeit zurück, die im Kugelrohr destilliert wird.

Ausbeute: 8,5 g (90 %)

Sdp. 108-111°C/0,25 Torr

Elementaranalyse: $C_{11}H_{16}O_3$ (196,24)

Ber.: C 67,32 H 8,21

Gef.: C 67,03 H 8,38

IR-Spektrum: s.S. 37

1H -NMR-Spektrum: s.S. 37

exo-2-Methyl-5-methylamino-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbonsäuremethylester (8)

Eine Mischung aus 3,92 g (20 mmol) Ketoester 7, 0,2 g PtO_2 (vorhydriert) und 3,5 ml einer 30proz. methanolischen Methylaminlösung werden in 26 ml Methanol bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der ölige Rückstand wird mit Ether aufgenommen und mit 10proz. Salzsäure ausgeschüttelt. Die abgetrennte, wäßrige Phase wird mit konz. Ammoniaklösung alkalisiert. Nach Ausschütteln mit Ether wird die organische Phase abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Es bleibt ein farbloses Öl zurück. Destillation im Kugelrohr führt zu analy-senreinem Produkt.

Ausbeute: 3,9 g (92 %)

Sdp. $90^\circ\text{C}/0,15$ Torr

Elementaranalyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (211,30)

Ber.: C 68,21 H 10,01 N 6,63

Gef.: C 67,92 H 9,81 N 6,55

IR (Film): 3340 (NH), 1728 cm^{-1} (Ester-C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,24$ (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-C-2}$), $2,35$ (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$),
3,69 (s; 3H, $\text{CO}_2\text{-CH}_3$)

4,6-Dimethyl-4-azatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decanon-(5) (9)

5 g (23,6 mmol) Aminoester 8 (Isomerengemisch) werden in einer kleinen Destillationsapparatur im Metallbad 45 min auf $250\text{-}260^\circ\text{C}$ erhitzt. Der viskose, dunkle Rückstand, der nach $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Untersuchung nicht cyclisierte Produkte enthält, wird in Ether aufgenommen und rasch mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt. Die abgetrennte organische Phase wird mit 1 N Salzsäure und Wasser ausgewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 wird im Vakuum das Lösungsmittel entfernt und das verbleibende Öl im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 2 g (47 %)

Sdp. 93-95°C/0,15 Torr

Elementaranalyse: C₁₁H₁₇NO (179,26)

Ber.: C 73,70 H 9,56 N 7,81

Gef.: C 73,81 H 9,51 N 7,73

IR-Spektrum: s.S.41

¹H-NMR-Spektrum: s.S.42

5-Oxo-exo-2-phenyl-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbonsäure-
ethylester (10)

Die Herstellung und Aufarbeitung von 10 erfolgt analog zur Herstellung von 1 und 7 bei -25°C aus 3,1 g (21,9 mmol) ICA, 11,5 ml einer 1,61 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan, 1,7 g (18,5 mmol) Cyclohexanon-(2) und 3,3 g (18,7 mmol) frisch über Hydrochinon destilliertem Atropasäureethylester. Nach Entfernen des Lösungsmittels bleibt ein Öl zurück, das im Kugelrohr destilliert wird.

Ausbeute: 4,7 g (92 %)

Sdp. 168°C/0,3 Torr

Elementaranalyse: C₁₇H₂₀O₃ (272,34)

Ber.: C 74,97 H 7,40

Gef.: C 75,07 H 7,47

IR-Spektrum: s.S.43

¹H-NMR-Spektrum: s.S.44

5-Methylamino-exo-2-phenyl-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbonsäureethylester (11)

2,1 g (7,7 mmol) 10 werden analog der Darstellung von 8 umgesetzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibt ein Öl. Die Destillation im Kugelrohr liefert analysenreines Produkt.

Ausbeute: 1,97 g (89 %)

Sdp. 155°C/0,1 Torr

Elementaranalyse: C₁₈H₂₅NO₂ (287,40)

Ber.: C 75,22 H 8,77 N 4,87

Gef.: C 75,49 H 8,71 N 5,02

IR (Film): 3350 (NH), 1725 cm⁻¹ (Ester-C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,06 (t, J = 7Hz; 3H, CH₃-CH₂-O),
2,40 (s; 3H, CH₃-N),
4,02 (q, J = 7Hz; 2H, CH₃-CH₂-O),
7-7,6 (m; 5H, Aromaten-H)

4-Methyl-6-phenyl-4-azatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decanon-(5) (12)

Unter Argon werden 1,1 g Natrium (47,8 mg-Atome) in 50 ml wasserfreiem Methanol gelöst. Zu dieser Lösung wird eine Lösung von 5,1 g (17,7 mmol) 11 (Isomerengemisch) zugegeben und 20 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein schmieriger Rückstand, der in Wasser und Essigester aufgenommen wird. Nach Waschen der organischen Phase mit verd. Salzsäure und Wasser wird über MgSO₄ getrocknet. Aus der eingedampften Lösung fallen im Kühlschrank Kristalle aus.

Ausbeute: 2,35 g (55 %)

Schmp. 102°C (aus Essigester)

Elementaranalyse: C₁₆H₁₉NO (241,34)

Ber.: C 79,63 H 7,93 N 5,80

Gef.: C 79,82 H 8,03 N 5,90

IR-Spektrum: s.S.46

¹H-NMR-Spektrum: s.S.47

5-Phenylimino-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbonsäure-methylester (13)

Methode A:

3,64 g (20 mmol) 1 und 3 g (32 mmol) frisch destilliertes Anilin werden 1 h im siedenden Wasserbad erhitzt; anschließend werden bei dieser Temperatur am Rotationsverdampfer das gebildete Wasser und überschüssiges Anilin bei 10 Torr abdestilliert. Das ölige Rohprodukt wird im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 1,3 g (26 %)

Methode B:

3,64 g (20 mmol) Ketoester 1 und 2,1 g (22 mmol) frisch destilliertes Anilin werden in 60 ml wasserfreiem Benzol gelöst; nach Zugabe von 8,5 g Molekularsieb (4 Å, "Merck") wird unter Stickstoff 24 h am Rückfluß erhitzt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel abgezogen und der verbleibende ölige Rückstand zweimal im Kugelrohr destilliert. Das Anilin wird ohne weitere Reinigung sofort nach der Destillation zur Hydrierung eingesetzt.

Ausbeute: 2,9 g (56 %)

Sdp. 175-180°C/0,15 Torr

IR (Film): 1730 (Ester-C=O), 1665 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3,65 (s; 3H, CO₂-CH₃),
6,6-7,5 (m; 5H, Aromaten-H)

5-Phenylamino-bicyclo[2.2.2]octan-endo-2-carbonsäure-methylester (14)

Ein Lösung von 2,9 g (11,2 mmol) 13 in 10 ml wasserfreiem Methanol wird zu einer vorhydrierten Suspension von 250 mg PtO₂ in 15 ml Methanol zugegeben und bei Atmosphärendruck und Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das verbleibende

Öl wird in Ether gelöst und mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt. Aus der sauren, wäßrigen Phase erhält man nach Alkalisieren mit konz. Ammoniaklösung und Extraktion mit Ether die freie Base.

Die Etherphase wird über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und das verbleibende Öl im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 2,64 g (91 %)

Sdp. 146-148°C/0,1 Torr

Elementaranalyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (259,35)

Ber.: C 74,09 H 8,16 N 5,40

Gef.: C 73,75 H 8,12 N 5,15

IR (Film): 3400 (NH), 1725 cm^{-1} (Ester-C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3,6 (m; 1H, 5), 3,71 (s; 3H, $\text{CO}_2\text{-CH}_3$),
3,9 (s, breit; 1H, NH),
6,48-7,4 (m; 5H, Aromaten-H)

4-Phenyl-4-azatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decanon-(5) (15)

3,5 g (13,5 mmol) 14 (Isomerengemisch) werden in einer Destillationsapparatur im Metallbad 4 h auf 250-270°C erhitzt. Nach Abkühlen wird eine etherische Lösung des entstandenen viskosen, dunklen Öls mit verd. Natronlauge rasch ausgeschüttelt. Nach Auswaschen der organischen Phase mit Wasser wird diese über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bleiben schmierige Kristalle.

Ausbeute: 1,84 g (60 %)

Schmp. 116°C (aus Essigester)

Elementaranalyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$ (227,31)

Ber.: C 79,26 H 7,54 N 6,16

Gef.: C 79,34 H 7,43 N 6,21

IR-Spektrum: s.S.53

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: s.S.53

Methyl-(5-methylamino-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-keton (16B)

700 mg (0,1 g-Atom) Lithiumdraht werden in kleine Stücke geschnitten und in einem 100 ml Dreihalskolben mit 15 ml wasserfreiem Ether bedeckt. Unter Argon werden 6,5 g (46 mmol) Methyljodid so zugetropft, daß die Reaktionsmischung unter Rückfluß siedet. Zu diesem Reagenz wird unter Rühren bei Eiskühlung eine Lösung von 1,4 g (0,85 mmol) 3 in 5 ml wasserfreiem Ether getropft. Nach 6stdg. Erhitzen unter Rückfluß wird unter Eiskühlung mit Eis zersetzt. Die Etherschicht wird abgetrennt und die wäßrige Phase dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und der Ether im Vakuum abdestilliert. Nach Destillation des braunen Rohprodukts im Kugelrohr wird ein farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 620 mg (40 %)

Sdp. $106^\circ\text{C}/0,7$ Torr

Elementaranalyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}$ (181,28)

Ber.: C 72,88 H 10,56 N 7,72

Gef.: C 73,05 H 10,51 N 7,57

IR-Spektrum: s.S.62

^1H -NMR-Spektrum: s.S.62

Pikrat von 16B (16Ba)

200 mg (1,1 mmol) 16B werden in wenig Ethanol aufgenommen und mit gesättigter ethanolischer Pikrinsäurelösung angesäuert. Es entstehen gelbe Kristalle.

Ausbeute: 450 mg (quantitativ)

Schmp. 175°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $[\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}]\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (410,38)

Ber.: C 49,76 H 5,40 N 13,65

Gef.: C 50,04 H 5,60 N 13,54

IR (KBr): 1685 cm^{-1} (C=O)

(5-Methylamino-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-phenyl-keton (17B)

1,2 g (7,2 mmol) 2 werden in 20 ml wasserfreiem Benzol gelöst und unter Argon-Atmosphäre und Rühren zu einer 20proz. Lösung von Phenyllithium in 20 ml Benzol/Ether unter Eiskühlung getropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 5 h unter Rückfluß erhitzt. Unter Eiskühlung wird nach Abkühlen mit 10proz. Salzsäure zersetzt und die saure Lösung zur Entfernung der Neutralstoffe dreimal mit Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit verd. Natronlauge alkalisiert und mit Ether mehrmals ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Das nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Öl wird im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 1,5 g (85 %)

Sdp. 172-175°C/0,5 Torr

Elementaranalyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}$ (243,35)

Ber.: C 78,97 H 8,70 N 5,76

Gef.: C 78,97 H 8,68 N 5,67

IR-Spektrum: s. S. 65

^1H -NMR-Spektrum: s. S. 66

Pikrat von 17B (17Ba)

240 mg (1 mmol) 17B werden mit gesättigter ethanolischer Pikrinsäurelösung in das Aminoketonsalz überführt. Es werden gelbe Kristalle erhalten.

Ausbeute: 470 mg (quantitativ)

Schmp. 159-161°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $[\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}]\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (472,47)

Ber.: C 55,93 H 5,12 N 11,86

Gef.: C 55,67 H 5,20 N 11,78

IR (KBr): 1665 cm^{-1} (C=O)

Hydrogenoxalat von 17B (17Bb)

240 mg (1 mmol) 17B in 8 ml Ethanol werden mit ethanolischer Oxalsäurelösung angesäuert, dabei bilden sich weiße Kristalle.

Ausbeute: 300 mg (90 %)

Schmp. 168°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $[C_{16}H_{22}NO]C_2HO_4$ (333,39)

Ber.: C 64,85 H 6,95 N 4,20

Gef.: C 65,06 H 7,01 N 4,24

IR (KBr): 1678 cm^{-1} (Keton-C=O)

Umsetzung von 3 mit Benzylolithium

5 g (0,71 g-Atome) Lithiumdraht werden in kleine Stücke geschnitten und in einem 250 ml Dreihalskolben mit 40 ml wasserfreiem THF bedeckt. Nach Abkühlen auf -10°C wird unter Rühren und Durchleiten von Argon eine Lösung von 16 g (118 mmol) Benzylethylether¹⁵⁷⁾ in 20 ml wasserfreiem Ether so langsam zugetropft, daß die Temperatur nicht ansteigt. Die Reaktion springt nach ca. 30 min an, dabei verfärbt sich die Lösung. Nach beendeter Zugabe wird noch 1 h bei -10°C gerührt und anschließend die Lösung mit Hilfe einer Spritze in einen 250 ml Dreihalskolben gegeben. Zu der so hergestellten Lösung von Benzylolithium (18) wird unter Rühren und Durchleiten von Argon eine Lösung von 1,4 g (8,5 mmol) 3 in 5 ml wasserfreiem Ether eingespritzt und die Lösung 5 h unter Rückfluß erhitzt. Unter Eiskühlung wird mit 10proz. Salzsäure zersetzt und die wäßrige Phase mehrmals mit Ether extrahiert. In der organischen Phase ist Dibenzyl (19) enthalten. Die saure Wasserphase wird alkalisiert und mit Ether extrahiert. Die abgetrennten Etherphasen werden über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt ein gelbes Öl zurück.

157) C.A.ROJAHN und J.SCHULTEN, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 59,
499(1926)

Rohausbeute: (20B): 1,16 g (53 %)

IR (Film): 3350 (NH), 1705 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: s.S.70

Destillation des Rohprodukts im Kugelrohr liefert eine farblose Flüssigkeit, die sich allmählich rot färbt. Die Spektren werden sofort nach der Destillation aufgenommen.

Ausbeute: 550 mg (25 %)

Sdp. 150°C/0,2 Torr

Elementaranalyse: s.S.73

IR-Spektrum: s.S.71

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: s.S.71

(5-Methylamino-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-2'-pyridyl-keton (23B)

Eine Lösung von 3,32 g (21 mmol) 2-Brompyridin in 50 ml wasserfreiem Ether wird bei -78°C langsam mit 13 ml einer 1,61 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan versetzt. Dabei verfärbt sich der Reaktionsansatz dunkel. Zu dem so hergestellten 2-Pyridyllithium 22 wird ebenfalls bei -78°C eine Lösung von 1,2 g (7,2 mmol) 3 in 8 ml wasserfreiem Ether getropft. Die stark dunkel gefärbte Mischung wird 1,5 h bei -78 bis -60°C gehalten und anschließend innerhalb 1 h auf 0°C erwärmt. Unter Eiskühlung werden der Mischung 15 ml verd. Salzsäure zugegeben, die saure wäßrige Phase wird mit Ether extrahiert. Nach Alkalisieren der Wasserphase mit verd. Natronlauge wird mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über CaCl_2 wird das Lösungsmittel abdestilliert. Das verbleibende zähe, dunkel gefärbte Öl wird zweimal im Kugelrohr destilliert und ergibt ein hellgelbes Öl.

Ausbeute: 340 mg (19 %)

Sdp. 170-175°C/0,15 Torr

Elementaranalyse: $C_{15}H_{20}N_2O$ (244,34)

Ber.: C 73,74 H 8,25 N 11,46

Gef.: C 73,79 H 8,35 N 11,62

IR (Film): 3330 (NH), 1690 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,40 (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$), 4,10 (m; 1H, 2),
7,3-8,8 (m; 4H, Aromaten-H)

(5-Methylamino-exo-2-phenyl -bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-
phenyl-keton (24B)

400 mg (1,6 mmol) 12 werden mit 4,5 ml einer 20proz. Lösung von Phenyllithium in Benzol/Ether in gleicher Weise, wie für die Herstellung von 17B beschrieben, umgesetzt. Als Produkt werden weiße Kristalle erhalten.

Ausbeute: 440 mg (86 %)

Schmp. 131°C (aus Ether/Cyclohexan)

Elementaranalyse: $C_{22}H_{25}NO$ (319,45)

Ber.: C 82,72 H 7,89 N 4,38

Gef.: C 82,50 H 8,13 N 4,21

IR (KBr): 1660 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: s.S.82

Hydrochlorid von 24B

100 mg (0,3 mmol) 24B werden mit ethanolischer Chlorwasserstoffsäure in das Aminoketonsalz überführt, das kristallin ausfällt.

Ausbeute: 110 mg (quantitativ)

Schmp. $190\text{-}191^\circ\text{C}$ (aus Ethanol/Ether)

Elementaranalyse: $[C_{22}H_{26}NO]Cl$ (355,91)

Ber.: C 74,24 H 7,36 Cl 9,96 N 3,93

Gef.: C 74,07 H 7,49 Cl 9,73 N 4,09

IR (KBr): 1660 cm^{-1} (C=O)

Diphenyl-(5-phenylamino-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-carbinol (26)

Zu 4,5 ml einer 20proz. Lösung von Phenyllithium in Benzol/Ether wird unter Rühren und Argon-Atmosphäre bei Eiskühlung eine Lösung von 400 mg (1,7 mmol) 15 in 10 ml wasserfreiem Ether getropft. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 6 h unter Rückfluß erhitzt. Unter Eiskühlung wird mit 5proz. Salzsäure zersetzt und die saure Lösung zur Entfernung der Neutralstoffe mit Ether extrahiert. Nach Alkalisieren der Wasserphase mit verd. Natronlauge wird diese mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet; nach Entfernen des Lösungsmittels bleibt ein Öl, das langsam durchkristallisiert.

Ausbeute: 450 mg (69 %)

Schmp. 122-123°C (aus Ethanol/Hexan)

Elementaranalyse: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}$ (383,53)

Ber.: C 84,55 H 7,62 N 3,65

Gef.: C 84,94 H 7,86 N 3,88

IR (KBr): 3320 cm^{-1} (OH und NH, ass.)

^1H -NMR-Spektrum: s.S.89

[5-(N-Acetyl-phenylamino)-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl]-diphenyl-carbinol (27)

100 mg (0,26 mmol) 26 werden in 5 ml Pyridin gelöst und unter Eiskühlung wird 30 mg (0,3 mmol) Acetanhydrid zugegeben. Die Lösung wird noch 15 min bei Eiskühlung gerührt und anschließend 30 min unter Rückfluß erhitzt. Unter Eiskühlung gibt man 15 ml Wasser zu und extrahiert mit Ether. Die organische Phase wird nacheinander mit 1 N Salzsäure, 5proz. Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumsulfatlösung ausgewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 wird das Lösungsmittel entfernt. Es bleibt ein farbloses Öl, das bei Zugabe von Isopropanol nach einiger Zeit im Kühlschrank durchkristallisiert.

Ausbeute: 35 mg (31 %)

Schmp. 129°C (aus Isopropanol)

Elementaranalyse: (PE Elemental Analyser 240;

Einwaage: 1,128 mg)

$C_{29}H_{31}NO_2$ (425,57)

Ber.: C 81,84 H 7,34 N 3,29

Gef.: C 83,44 H 6,92 N 3,35

IR (KBr): 1655 cm^{-1} (Amid-C=O)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1,72 (s; 3H, CO-CH₃), 4,84 (m; 1H, 5),
6,6-7,5 (m; 15H, Aromaten-H)

Di-n-Butyl-(5-phenylamino-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-carbinol
(28)

500 mg (2,2 mmol) 15 werden in wasserfreier benzolischer Lösung mit 4 ml einer 1,61 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan auf die gleiche Weise, wie für die Darstellung von 26 beschrieben, umgesetzt. Als Produkt wird ein farbloses Öl erhalten, das langsam durchkristallisiert.

Ausbeute: 590 mg (78 %)

Schmp. 80°C (aus Hexan)

Elementaranalyse: $C_{23}H_{37}NO$ (343,55)

Ber.: C 80,41 H 10,85 N 4,07

Gef.: C 80,09 H 10,69 N 4,26

IR (KBr): 3260 cm^{-1} (OH und NH, ass.)

1H -NMR-Spektrum: s.S. 90; δ = 2,8 (s, breit; 2H, OH und NH),
3,5 (m; 1H, 5),
6,4-7,3 (m; 5H, Aromaten-H)

[5-(N-Acetyl-phenylamino)-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl]-di-n-butyl-carbinol (29)

140 mg (0,41 mmol) 28 werden analog zur Herstellung von 27 mit Acetanhydrid umgesetzt. Bei Aufarbeitung fallen Kristalle an.

Ausbeute: 130 mg (83 %)

Schmp. 108°C (aus Ether/Hexan)

Elementaranalyse: $C_{25}H_{39}NO_2$ (385,59)

Ber.: C 77,87 H 10,19 N 3,63

Gef.: C 77,92 H 10,28 N 3,83

IR (KBr): 3480 (OH), 1640 cm^{-1} (Amid-C=O)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1,74 (s; 3H, CO-CH₃), 4,70 (m; 1H, 5),
7,1-7,6 (m; 5H, Aromaten-H)

4-Methyl-4-azatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decan (30)

2,8 g (16,9 mmol) 3 werden nach Lit.⁴⁸⁾ mit 1,3 g (34,2 mmol) $LiAlH_4$ in 40 ml wasserfreiem THF 15 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Zersetzen des Komplexes unter Eiskühlung mit 1 ml Wasser, 2 ml 15proz. Natronlauge und 2 ml Wasser wird der körnige Niederschlag abfiltriert und mehrmals mit THF gewaschen. Nach Trocknung der vereinigten THF-Phasen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abdestilliert und das verbleibende Öl im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 1,8 g (70 %) (Lit.⁴⁸⁾ 78 %)

Sdp. 65°C/4 Torr (Lit.⁴⁸⁾ 68°C/5 Torr)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0,9-2,9 (m; 11H), 2,30 (s; 3H, CH₃-N)

4,6-Dimethyl-4-azatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decan (31)

1,2 g (6,7 mmol) 2 werden analog der Darstellung von 30 umgesetzt. Die Destillation erfolgt im Kugelrohr.

Ausbeute: 770 mg (70 %)

Sdp. 49°C/0,25 Torr

Elementaranalyse: C₁₁H₁₉N (165,28)

Ber.: C 79,94 H 11,59 N 8,47

Gef.: C 79,68 H 11,48 N 8,29

IR-Spektrum: s.S.96

¹H-NMR-Spektrum: s.S.96

4-Methyl-6-phenyl-4-azatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decan (32)

1,5 g (6,2 mmol) 12 werden analog der Darstellung von 30 umgesetzt. Die Destillation erfolgt im Kugelrohr.

Ausbeute: 1,1 g (78 %)

Sdp. 110-113°C/0,15 Torr

Elementaranalyse: C₁₆H₂₁N (227,35)

Ber.: C 84,53 H 9,31 N 6,16

Gef.: C 84,22 H 9,21 N 6,12

IR-Spektrum: s.S.97

¹H-NMR-Spektrum: s.S.97

(5-Phenylamino-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methanol (36)

a) aus 15

1,3 g (5,7 mmol) 15 werden in 20 ml wasserfreiem THF gelöst und unter Eiskühlung und Rühren langsam zu einer Suspension von 550 mg (14,4 mmol) LiAlH₄ in 30 ml wasserfreiem THF getropft. Unter Argon wird 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird vorsichtig mit 0,5 ml Wasser, 1,3 ml 15proz.

Natronlauge und 0,5 ml Wasser hydrolysiert. Der körnige Niederschlag wird abfiltriert. Man wäscht den Niederschlag mehrmals mit THF aus und trocknet die organische Phase mit MgSO_4 . Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt ein Öl zurück, das auf Zugabe von Ethanol durchkristallisiert.

Ausbeute: 820 mg (63 %)

Schmp. 97°C (aus Essigester)

Elementaranalyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$ (231,34)

Ber.: C 77,88 H 9,15 N 6,05

Gef.: C 77,63 H 9,05 N 6,28

IR (KBr): 3550 (OH), 3318 cm^{-1} (NH)

^1H -NMR-Spektrum: s.S.99

b) aus 14

750 mg (2,9 mmol) 14 werden, wie bei der Herstellung von 39 beschrieben, mit 400 mg (10,5 mmol) LiAlH_4 umgesetzt. Bei Aufarbeitung fällt ein Öl an, das im Kühlschrank durchkristallisiert.

Ausbeute: 340 mg (51 %)

(5-Methylamino-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-methanol (39)

3 g (15,2 mmol) 2 werden in 25 ml wasserfreiem Ether gelöst und zu einer Suspension von 1,2 g (31,5 mmol) LiAlH_4 in 100 ml wasserfreiem Ether getropft. Es wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird mit 10proz. Natronlauge hydrolysiert, der körnige Niederschlag abfiltriert und mehrmals mit Ether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das verbleibende Öl kristallisiert langsam durch.

Ausbeute: 1,98 g (77 %)

Schmp. 70-71°C (aus Essigester)

Elementaranalyse: $C_{10}H_{19}NO$ (169,27)

Ber.: C 70,96 H 11,31 N 8,27

Gef.: C 71,23 H 11,19 N 8,40

IR (KBr): 3280 cm^{-1} (OH und NH, teilweise ass.)

1H -NMR-Spektrum: s.S. 103

(exo-2-Methyl-5-methylamino-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-
methanol (40)

4,5 g (21,3 mmol) 8 werden analog zur Herstellung von 39
mit 1,7 g (44,7 mmol) $LiAlH_4$ in 150 ml wasserfreiem Ether
reduziert. Die Aufarbeitung ergibt weiße Kristalle.

Ausbeute: 2,5 g (65 %)

Schmp. 58-61°C (aus Essigester)

Elementaranalyse: $C_{11}H_{21}NO$ (183,29)

Ber.: C 72,08 H 11,55 N 7,64

Gef.: C 71,80 H 11,45 N 7,80

IR (KBr): 3280, 3190 cm^{-1} (OH und NH, teilweise ass.)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1,0 (s; 3H, CH_3 -C-2), 2,34 (s; 3H, CH_3 -N)
2,6 (m; 1H, 5), 3,1 (s, breit; 2H,
OH und NH), AB-Signal (δ_A = 3,29,
 δ_B = 3,41, J = 12 Hz; 2H, $\underline{CH_2}$ -OH)

(5-Methylamino-exo-2-phenyl-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-
methanol (41)

2 g (6,9 mmol) 11 werden mit 700 mg (18,4 mmol) $LiAlH_4$ in
50 ml wasserfreiem Ether reduziert. Die Reaktionsdurchführung
und Aufarbeitung erfolgen wie bei der Herstellung von 39 be-
schrieben. Die anfallende Substanz ist kristallin.

Ausbeute: 1,3 g (76 %)

Schmp. 160-161°C (aus Essigester/Ethanol)

Elementaranalyse: $C_{16}H_{23}NO$ (245,36)

Ber.: C 78,32 H 9,45 N 5,71

Gef.: C 78,01 H 9,51 N 5,93

IR (KBr): 3320, 3100 cm^{-1} (OH und NH, teilweise ass.)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 2,36 (s; 3H, CH_3 -N), AB-Signal (δ_A = 3,39,
 δ_B = 3,70, J = 12 Hz; 2H, $\underline{CH}_2$ -OH),
7,3 (s, breit; 5H, Aromaten-H)

5-(N-p-Toluolsulfonyl-methylamino)-bicyclo[2.2.2]octan-
endo-2-carbonsäuremethylester (49)

2 g (10 mmol) 2 werden in 30 ml Benzol gelöst und mit einer Lösung von 1,12 g (10 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan in 30 ml Benzol und einer Lösung von 1,9 g (10 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid in 50 ml Benzol versetzt. Die Mischung wird 36 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird vom ausgefallenen Niederschlag abfiltriert, die organische Phase mit verd. Salzsäure ausgewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen.

Es bleibt ein öliger Rückstand, der sich nicht zur Kristallisation bringen läßt. Nach der dc Untersuchung erweist sich dieses Öl als einheitlich. Bei der Kugelrohrdestillation fällt ein farbloses, analysenreines Öl an.

Ausbeute: 1,4 g (40 %)

Sdp. 220-230°C/0,25 Torr

Elementaranalyse: $C_{18}H_{25}NO_4S$ (351,47)

Ber.: C 61,51 H 7,17 N 3,98

Gef.: C 61,10 H 7,16 N 3,89

IR (Film): 1730 cm^{-1} (Ester-C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,40 (s; 3H, Ar- CH_3), 2,96 (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$)
3,69 (s; 3H, $\text{CO}_2\text{-CH}_3$), 4,0 (m; 1H, 5),
7,1-7,8 (m; 4H, Aromaten-H)

5-(N-p-Toluolsulfonyl-methylamino)-bicyclo[2.2.2]octan-
endo-2-carbaldehyd (50)

1,2 g (3,4 mmol) 49 werden in 40 ml wasserfreiem Toluol gelöst und unter Argon bei -78°C langsam mit 3,5 ml einer 1 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan versetzt. Nach 2 h bei dieser Temperatur wird mit gesättigter Natrium-pyrosulfitlösung versetzt und auf Raumtemperatur gebracht. Die organische Phase wird mehrmals mit gesättigter Pyrosulfitlösung ausgeschüttelt und die abgetrennten wäßrigen Phasen mit verd. Natronlauge auf pH 8-9 gebracht. Die dabei auftretende Trübung verschwindet beim Ausschütteln mit Ether. Es wird mehrmals mit Ether extrahiert; die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Öl erweist sich nach der dc Untersuchung als einheitlich.

Ausbeute: 250 mg (23 %)

IR (Film): 1720 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: s.S.116

exo-2-Methyl-5-(N-p-toluolsulfonyl-methylamino)-bicyclo-[2.2.2]octan-endo-2-carbonsäuremethylester (51)

4,2 g (19,8 mmol) 8 (Isomerengemisch) werden in 45 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und zu dieser Lösung 4,2 g fein gepulvertes Na_2CO_3 zugegeben. Diese Suspension wird auf 70°C erwärmt. Bei dieser Temperatur werden 3,33 g (18,6 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid in kleinen Portionen zugegeben. Nach 2stdg. Rühren bei 90°C läßt man abkühlen und saugt die festen Bestandteile ab. Das Lösungsmittel wird entfernt und der ölige Rückstand in Ether aufgenommen, mit verd. Salzsäure

ausgeschüttelt, mit Wasser nachgewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Der Ether wird abdestilliert. Das zurückbleibende Öl kristallisiert bei Zugabe von Methanol durch.

Ausbeute: 5,9 g (87 %)

Schmp. $86-88^\circ\text{C}$ (aus Methanol)

Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}$ (365,49)

Ber.: C 62,44 H 7,44 N 3,83

Gef.: C 62,68 H 7,31 N 3,69

IR (KBr): 1720 cm^{-1} (Ester- $\text{C}=\text{O}$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,2 (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-C-2}$), 2,40 (s; 3H, Ar-CH_3)
2,86 (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$), 3,69 (s; 3H, $\text{CO}_2\text{-CH}_3$)
4,0 (m; 1H, 5), 7,1-7,8 (m; 4H,
Aromaten-H)

[exo-2-Methyl-5-(N-p-toluolsulfonyl-methylamino)-bicyclo-
[2.2.2]oct-2-yl]-methanol (52)

Zu einer Suspension von 1,4 g (36,8 mmol) LiAlH_4 in 10 ml THF wird eine Lösung von 5,6 g (15,3 mmol) 51 in 50 ml THF langsam getropft. Anschließend wird 4 h unter Rückfluß erhitzt. Die erhaltene Suspension wird nach Abkühlen unter Eiskühlung mit Wasser und verd. Natronlauge zersetzt und der dabei anfallende körnige Niederschlag abfiltriert. Nach mehrmaligem Auswaschen mit THF wird die organische Phase mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Bei Anreiben kristallisiert das verbliebene Öl durch.

Ausbeute: 3,65 g (71 %)

Schmp. $75-77^\circ\text{C}$ (aus Ethanol/Hexan)

Elementaranalyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$ (337,48)

Ber.: C 64,06 H 8,06 N 4,15

Gef.: C 64,30 H 7,97 N 4,28

IR (KBr): 3400 cm^{-1} (OH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,08$ (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-C-2}$), $2,4$ (s; 3H, Ar-CH_3), $2,92$ (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$),
 AB-Signal ($\delta_{\text{A}} = 3,34$, $\delta_{\text{B}} = 3,62$, $J = 10$ Hz;
 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), $7,1\text{-}7,8$ (m; 4H, Aromaten-H)

exo-2-Methyl-5-(N-p-toluolsulfonyl-methylamino)-bicyclo-
 [2.2.2]octan-endo-2-carbaldehyd (53)

Zu einer Suspension von 2,1 g (9,7 mmol) Pyridiniumchloro-
 chromat in 16 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird rasch eine
 Lösung von 1,7 g (5,04 mmol) 52 in 7,5 ml wasserfreiem Methy-
 lenchlorid zugegeben. Nach 3 h werden zu dieser nun dunkel
 gefärbten Suspension 60 ml wasserfreier Ether zugefügt und
 die flüssige Phase auf eine Säule mit Florisil[®] gegeben. Es
 wird mehrmals mit Ether nachgewaschen. Nach Entfernen des Lö-
 sungsmittels bleibt ein farbloses Öl.

Ausbeute: 1,3 g (77 %)

IR (Film): 1720 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,1$ (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-C-2}$), $2,44$ (s; 3H,
 Ar-CH_3), $2,88$ (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$),
 $4,0$ (m; 1H, 5), $7,1\text{-}7,8$ (m; 4H,
 Aromaten-H), $9,4$ (s; 1H, CHO)

2,4-Dinitrophenylhydrazon von 53 (54)

Aus 150 mg (0,44 mmol) 53 wird in üblicher Weise das 2,4-
 Dinitrophenylhydrazon 54 hergestellt. Es fallen gelb-rote
 Kristalle an.

Ausbeute: 230 mg (quantitativ)

Schmp. 202°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ (515,59)

Ber.: C 55,91 H 5,67 N 13,58

Gef.: C 56,14 H 5,77 N 13,79

IR (KBr): 1620 cm^{-1} (C=N)

4,6-Dimethyl-4-azatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decanol-(5) (34)

1,2 g (3,6 mmol) 53 werden sofort nach der Herstellung mit einer Mischung aus 18 ml konz. Salzsäure und 18 ml Eisessig versetzt und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockene eingengt, in 10 ml 1 N Salzsäure aufgenommen, dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt und nochmal zur Trockene eingengt. Das dabei anfallende gelbe Öl wird in 20 ml Wasser aufgenommen, mit verd. Natronlauge alkalisiert und sofort extrahiert. Das nach Trocknen des Lösungsmittels über Na_2SO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Öl kristallisiert bei Zugabe von wenig THF im Kühlschrank durch und ergibt farblose Kristalle.

Ausbeute: 150 mg (23 %)

Schmp. 86°C (aus THF)

Elementaranalyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}$ (181,28)

Ber.: C 72,88 H 10,56 N 7,72

Gef.: C 72,65 H 10,56 N 7,66

IR-Spektrum: s.S.121

^1H -NMR-Spektrum: s.S.122

Molekulargewichtsbestimmung: (dampfdruckosmometrisch in CHCl_3)

Ber.: 181,28

Gef.: 185,36, 185,63, 186,92

4,6-Dimethyl-4-azoniatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-4-en-perchlorat (43)

40 mg (0,2 mmol) 34 werden in Ether gelöst und mit ethanolischer Perchlorsäurelösung angesäuert. Beim Stehen im Kühlschrank fallen nach einiger Zeit weiße Kristalle aus.

Ausbeute: 50 mg (87 %)

Schmp. 244-246°C (Zers.)

IR-Spektrum: s.S.123

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 /[D_6]DMSO): δ = 1,5 (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-C-6}$),
3,8 (s, breit; 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$),
4,34 (m; 1H, 3), 9,02 (s, breit;
1H, 5)

exo-2-Phenyl-5-(N-p-toluolsulfonyl-methylamino)-bicyclo-
[2.2.2]octan-endo-2-carbonsäureethylester (56)

4,5 g (15,6 mmol) 11 (Isomerengemisch) werden mit 2,9 g
(15,2 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid in gleicher Weise, wie
bei der Herstellung von 51 beschrieben, umgesetzt. Die ana-
loge Aufarbeitung liefert weiße Kristalle.

Ausbeute: 6,1 g (91 %)

Schmp. 88-89°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{S}$ (441,59)

Ber.: C 68,00 H 7,07 N 3,17

Gef.: C 67,93 H 6,97 N 3,28

IR (KBr): 1715 cm^{-1} (Ester-C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,03; 1,05 (t, $\underline{\text{J}}$ = 7 Hz; 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-CH}_2\text{-O}$),
2,36 (s, breit; 3H, Ar- CH_3),
2,84 (s, breit; 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$),
3,6-4,2 (m; 3H, $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{CH}}_2\text{-O}$ und 5),
6,9-7,7 (m; 9H, Aromaten-H)

[exo-2-Phenyl-5-(N-p-toluolsulfonyl-methylamino)-bicyclo-
[2.2.2]oct-2-yl]-methanol (57)

4,6 g (10,4 mmol) 56 werden analog zur Herstellung von 52
mit 1,1 g (28,9 mmol) LiAlH_4 reduziert. Es werden weiße Kri-
stalle erhalten.

Ausbeute: 3,1 g (75 %)

Schmp. 135°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}$ (399,55)

Ber.: C 69,14 H 7,31 N 3,50

Gef.: C 69,43 H 7,30 N 3,62

IR (KBr): 3510 cm^{-1} (OH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,4$ (s; 3H, Ar- CH_3), $2,92$ (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$)
 $3,3\text{-}4$ (m; 3H, $\text{CH}_2\text{-OH}$ und 5),
 $7,1\text{-}7,9$ (m; 9H, Aromaten-H)

exo-2-Phenyl-5-(N-p-toluolsulfonyl-methylamino)-bicyclo-
[2.2.2]octan-endo-2-carbaldehyd (58)

1,4 g (3,5 mmol) 57 werden mit 1,6 g (7,4 mmol) Pyridinium-
chlorochromat in gleicher Weise, wie für die Herstellung von
52 beschrieben, umgesetzt. Bei analoger Aufarbeitung fallen
weiße Kristalle an.

Ausbeute: 1,2 g (86 %)

Schmp. $140\text{-}143^\circ\text{C}$ (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$ (397,54)

Ber.: C 69,49 H 6,84 N 3,52

Gef.: C 69,26 H 6,72 N 3,60

IR (KBr): 1715 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,4$ (s; 3H, Ar- CH_3), $2,9$ (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$),
 4 (m; 1H, 5), $7,1\text{-}7,8$ (m; 9H, Aromaten-H)
 $9,28$ (s; 1H, CHO)

4-Methyl-6-phenyl-4-azatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decanol-(5) (35)

800 mg (2,0 mmol) 58 werden, wie bei der Herstellung von 34 beschrieben, hydrolysiert. Dabei fällt ein Öl an, das sich nicht zur Kristallisation bringen läßt. Es wird eine trocken-säulenchromatographische Reinigung des entstandenen Substanzgemischs durchgeführt.

Rohausbeute: 150 mg (31 %)

Säule: Silica-Woelm TSC

Höhe: 40 cm; Durchmesser: 30 mm;

Nylonschlauchfolie Woelm

Fließmittel: Ethanol

35 wird mit Chloroform extrahiert.

Ausbeute: 70 mg (15 %)

IR-Spektrum: s.S. 127

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,48 (s; 3H, CH₃-N), 5 (s, breit; 1H, 5),
7,3 (s, breit; 5H, Aromaten-H)

4-Methyl-6-phenyl-4-azoniatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-4-en-perchlorat (44)

70 mg (0,3 mmol) 35 werden in Ether gelöst und mit ethanolischer Perchlorsäurelösung angesäuert. Es fallen Kristalle aus.

Ausbeute: 90 mg (95 %)

Schmp. 205°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: [C₁₆H₂₀N]C10₄ (325,79)

Ber.: C 58,99 H 6,18 Cl 10,88

Gef.: C 58,85 H 6,30 Cl 11,21

IR-Spektrum: s.S. 125

¹H-NMR-Spektrum: s.S. 126

6,9-Ethano-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-endo-8-carbonsäure-methylester (62)

7,28 g (40 mmol) 1 werden zusammen mit 5,1 g (82,1 mmol) Ethylenglykol und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 60 ml wasserfreiem Benzol 38 h am Wasserabscheider erhitzt. Nach Abkühlen wird nacheinander mit 5proz. Natriumbicarbonatlösung, konz. wäßriger Natriumpyrosulfitlösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Benzols wird das Rohprodukt zweimal im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 6,8 g (75 %)

Sdp. 113-115°C/0,25 Torr

Elementaranalyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (226,27)

Ber.: C 63,70 H 8,02

Gef.: C 63,98 H 7,82

IR (Film): 1735 cm^{-1} (Ester-C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3,69 (s; 3H, $\text{CO}_2\text{-CH}_3$), 3,9 (s, breit; 4H, $0\text{-}\underline{\text{CH}_2}\text{-}\underline{\text{CH}_2}\text{-O}$)

6,9-Ethano-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-endo-8-carbonsäure-methylamid (63)

6,5 g (28,7 mmol) 62 werden in 50 ml 30proz. methanolischer Methylaminlösung gelöst und 4 Tage bei Raumtemperatur in einem verschlossenen Kolben gerührt. Das Lösungsmittel und überschüssiges Methylamin werden bei vermindertem Druck abdestilliert, es bleiben weiße Kristalle zurück.

Ausbeute: 5,8 g (90 %)

Schmp. 124°C (aus Essigester)

Elementaranalyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (225,29)

Ber.: C 63,98 H 8,50 N 6,22

Gef.: C 64,20 H 8,65 N 6,29

IR (KBr): 1645 cm^{-1} (Amid-C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,8$ (d; 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$), $3,9$ (s, breit; 4H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), $6,5$ (s, breit; 1H, NH)

6,9-Ethano-endo-8-methylaminomethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]-
decan (64)

3 g (13,3 mmol) 63 werden in 80 ml wasserfreiem THF gelöst und unter Eiskühlung zu einer Suspension von 1,3 g (34,2 mmol) LiAlH_4 in 40 ml wasserfreiem THF getropft. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend 8 h unter Rückfluß erhitzt. Der gebildete Komplex wird nach Abkühlen mit 1 ml Wasser, 2 ml 15proz. Natronlauge und 2 ml Wasser zersetzt. Der körnige Niederschlag wird mehrmals mit THF ausgewaschen. Nach Trocknung der vereinigten THF-Phasen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abdestilliert. Das zurückbleibende Öl wird im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 2,5 g (88 %)

Sdp. $123^\circ\text{C}/0,25\text{ Torr}$

Elementaranalyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (211,30)

Ber.: C 68,21 H 10,02 N 6,63

Gef.: C 67,91 H 10,11 N 6,68

IR (Film): 3340 cm^{-1} (NH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,44$ (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$), $2,54$ (m; 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$)
 $3,9$ (s, breit; 4H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$)

endo-2-Methylaminomethyl-bicyclo[2.2.2]octanon-(5) (61)

a)

1,6 g (7,5 mmol) 64 werden mit 25 ml konz. Salzsäure 30 min erhitzt. Die Salzsäure wird im Vakuum entfernt. Das als Schmiere anfallende Hydrochlorid von 61 wird zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute. 61•HCl: 1,3 g (84 %)

Schmp. 223-224°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $[C_{10}H_{18}NO]Cl$ (203,77)

Ber.: C 58,94 H 8,90 Cl 17,40 N 6,87

Gef.: C 59,15 H 8,75 Cl 17,51 N 6,97

IR (KBr): 1720 cm^{-1} (C=O)

b)

Eine wäßrige Lösung von 1 g (4,9 mmol) des Hydrochlorids wird mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt und die Base 61 mit Ether extrahiert. Die Etherextrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels bleibt ein Öl zurück, das im Kugelrohr destilliert wird.

Ausbeute 61: 780 mg (95 %)

Sdp. $125^{\circ}C/0,3\text{ Torr}$

Elementaranalyse: $C_{10}H_{17}NO$ (167,25)

Ber.: C 71,81 H 10,24 N 8,37

Gef.: C 71,51 H 10,11 N 8,20

IR-Spektrum: s. S. 134

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1,1-2,7$ (m; 14H), 2,42 (s, breit; 3H, CH_3-N)

Lebenslauf

Am 1.11.1948 wurde ich als Sohn des Mechanikermeisters Michael Utz und seiner Ehefrau Mathilde, geb.Falk, in Bühl/Baden geboren.

Nach Besuch der Volksschule Bühl von 1955-1959 trat ich in das Gymnasium Bühl ein und legte dort 1967 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1967 begann ich das Chemiestudium an der Universität (TH) Karlsruhe und legte dort im Oktober 1969 die Diplom-Vorprüfung und im August 1972 die Diplom-Hauptprüfung ab. Die Diplomarbeit fertigte ich im Institut für Organische Chemie der Universität (TH) Karlsruhe unter Anleitung von Herrn Prof.Dr.G.Schröder an.

Im Wintersemester 1973 begann ich mit dem Studium der Pharmazie an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg i.Br. Den 1.Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung legte ich im April 1974 und den 2.Abschnitt im September 1975 in Freiburg ab.

Von Oktober 1975 bis April 1976 war ich als Praktikant in der Johannis-Apotheke in Offenburg tätig.

Nach Ablegung des 3.Abschnitts der Pharmazeutischen Prüfung im Oktober 1976 erhielt ich am 30.11.1976 die Approbation als Apotheker.

Im April 1976 begann ich unter der Anleitung von Herrn Prof.Dr.Woldemar Schneider am Pharmazeutischen Institut der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i.Br. mit der vorliegenden Dissertation. Zunächst war ich als wissenschaftliche Hilfskraft tätig, seit März 1977 bin ich als wissenschaftlicher Angestellter am gleichen Institut beschäftigt.

